

**PATRICIA MORETTI REHDER**

---

---

**AVALIAÇÃO DA CURVA GLICÊMICA GESTACIONAL PARA  
PREDIÇÃO DE MACROSSOMIA FETAL EM GESTANTES  
COM RASTREAMENTO POSITIVO PARA DIABETES**

---

---

**Tese de Doutorado**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. JOÃO LUIZ CARVALHO PINTO E SILVA**

**UNICAMP  
2011**

**PATRICIA MORETTI REHDER**

---

**AVALIAÇÃO DA CURVA GLICÊMICA GESTACIONAL PARA  
PREDIÇÃO DE MACROSSOMIA FETAL EM GESTANTES  
COM RASTREAMENTO POSITIVO PARA DIABETES**

---

Tese de doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em  
Tocoginecologia, da Faculdade de  
Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas para obtenção  
do Título de Doutor em Ciências da  
Saúde, área de Concentração em  
Saúde Materna e Perinatal

**ORIENTADOR: Prof. Dr. JOÃO LUIZ CARVALHO PINTO E SILVA**

**UNICAMP  
2011**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

Bibliotecário: Rosana Evangelista Poderoso – CRB-8ª / 6652

R267a                      Rehder, Patricia Moretti  
                                 Avaliação da curva glicêmica gestacional para predição de  
                                 macrosomia fetal em gestantes com rastreamento positivo  
                                 para diabetes / Patrícia Moretti Rehder. Campinas, SP: [s.n.],  
                                 2011.

Orientador: João Luiz Carvalho Pinto e Silva

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Diabetes Mellitus. 2. Gravidez. 3. Macrosomia fetal. 4.  
Hiperglicemia. 5. Diagnóstico pré-natal. I. Silva. João Luiz  
Carvalho Pinto e. II. Universidade Estadual de Campinas.  
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em Inglês: Assessment of curve gestational glucose challenge test in prediction fetal macrosomia on pregnant women with positive screening for diabetes

Keywords:                      • Diabetes Mellitus.  
                                 • Pregnancy.  
                                 • Fetal macrosomia.  
                                 • Hyperglycemia.  
                                 • Prenatal diagnosis

Titulação: Doutor em Ciências da Saúde

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Banca examinadora:

Prof. Dr. João Luiz Carvalho Pinto e Silva  
Prof. Dr. Nelson Lourenço Maia Filho  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Iracema de Mattos Paranhos Calderon  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Garanhani Castro Surita  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Egle Cristina Couto de Carvalho

Data da defesa: 28 – 02 – 2011

Diagramação e arte final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

## BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

**Aluno: PATRICIA MORETTI REHDER**

**Orientador: Prof. Dr. JOÃO LUIZ CARVALHO PINTO E SILVA**

### Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

**Data: 28/02/2011**

## *Dedico este trabalho....*

*A Deus,*

*por todos os minutos de vida  
e por iluminar a minha vida.*

*Aos meus queridos pais, Djalmá e Marlene,  
pelo amor incondicional, pela compreensão  
e por estarem presentes em todos os  
momentos da minha vida.*

*Ào Gester,*

*pelo amor, compreensão, carinho e  
dedicação.*

*Aos queridos Alberto, Daniel e  
Mayara pelo amor, compreensão e por  
estarem sempre presentes em todos os momentos de minha vida.*

*Ào Leo,*

*pela especial amizade e  
carinho sempre.*

*A toda a minha família,  
principalmente, meus avós Gabriela e  
Romildo, pela compreensão  
em minhas ausências e ansiedades.*

# Agradecimentos

---

*Ao Prof. Dr. João Luiz Carvalho Pinto e Silva pelos ensinamentos que tornaram possível este momento, sua sabedoria e oportunidade para realização deste trabalho.*

*Ao Prof. Dr. Belmiro Gonçalves Pereira por seu exemplo, sabedoria e incontável auxílio em todos os momentos, tendo sido meu mestre e tutor desde meu ingresso na UNICAMP.*

*À Profa. Dra. Fernanda G. C. Surita pela amizade sincera e carinho.*

*À Profa. Dra. Egle Cristina Couto pelo carinho e exemplo no decorrer dos dias.*

*Ao Prof. Dr. Marcelo L. Nomura pela amizade e apoio na realização do trabalho.*

*A todos os docentes e contratados da Área de Obstetrícia, que direta ou indiretamente estiveram envolvidos neste trabalho.*

*A todos os docentes da Faculdade de Bragança Paulista, em especial da Ginecologia e Obstetrícia, Dr. Douglas Colina e o Diretor da Faculdade Dr. João Luiz “in memoriam”, pela compreensão e oportunidade em conclusão deste trabalho.*

*As amigas Dra. Tania Mara Lima e Dr. Adriana C. Carvalho Deghenhard pela compreensão e sincera amizade.*

*A minha secretária Suziane T. pela ajuda incondicional.*

*A Célia Regina Leite pela amizade, dedicação e estímulo sempre.*

*Aos funcionários do SAME, em especial Leila e Rogéria, que tanto colaboraram na fase inicial deste trabalho.*

*À Secretária Conceição, pela competência, amizade e dedicação.*

*A Sirley pelo assessoramento na análise estatística dos dados.*

*Aos médicos residentes da Tocoginecologia, pela paciência e compreensão nas minhas ausências e ansiedades.*

*Às enfermeiras do pronto atendimento e pré-natal pelo incentivo e entusiasmo.*

# Sumário

---

|                                                                                                                          |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Símbolos, Siglas e Abreviaturas .....                                                                                    | viii |
| Resumo .....                                                                                                             | x    |
| Summary .....                                                                                                            | xii  |
| 1. Introdução .....                                                                                                      | 14   |
| 2. Objetivos .....                                                                                                       | 21   |
| 2.1. Objetivo Geral.....                                                                                                 | 21   |
| 2.2. Objetivos Específicos .....                                                                                         | 21   |
| 3. Sujeitos e Método .....                                                                                               | 23   |
| 3.1. Desenho do estudo .....                                                                                             | 23   |
| 3.2. Tamanho amostral.....                                                                                               | 23   |
| 3.3. Seleção dos sujeitos.....                                                                                           | 24   |
| 3.4. Critérios de inclusão .....                                                                                         | 24   |
| 3.5. Critérios de exclusão .....                                                                                         | 24   |
| 3.6. Variáveis e Conceitos.....                                                                                          | 25   |
| 3.7. Admissão e seguimento das gestantes do estudo.....                                                                  | 28   |
| 3.8. Instrumento para coleta dos dados .....                                                                             | 29   |
| 3.9. Análise dos dados .....                                                                                             | 29   |
| 3.10. Aspectos éticos.....                                                                                               | 31   |
| 4. Publicações .....                                                                                                     | 32   |
| 4.1. Artigo 1 .....                                                                                                      | 33   |
| 4.2. Artigo 2 .....                                                                                                      | 50   |
| 5. Discussão.....                                                                                                        | 66   |
| 6. Conclusões.....                                                                                                       | 71   |
| 7. Referências Bibliográficas.....                                                                                       | 72   |
| 8. Anexos .....                                                                                                          | 79   |
| 8.1. Anexo 1 – Protocolo de rastreamento e diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i><br>gestacional do CAISM/UNICAMP ..... | 79   |
| 8.2. Anexo 2 – Identificação das Gestantes .....                                                                         | 82   |
| 8.3. Anexo 3 – Ficha de Coleta de Dados.....                                                                             | 83   |
| 8.4. Anexo 4 – Parecer do Comitê de ética em Pesquisa.....                                                               | 85   |
| 8.5. Anexo 5 – Descrição das gestantes que evoluíram para óbito fetal, e foram<br>excluídas da análise estatística.....  | 87   |

# **Símbolos, Siglas e Abreviaturas**

**ADA** – *American Diabetes Association*

**CAISM** – Hospital da Mulher Prof. Dr. José A. Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

**CGG** – Curva glicêmica gestacional

**DM** – *Diabetes mellitus*

**DMG** – *Diabetes mellitus gestacional*

**DP** – Desvio padrão

**FCM** – Faculdade de Ciências Médicas

**g** – Grama

**GDM** – *Gestational Diabetes Mellitus*

**GIG** – Grande para idade gestacional

**h** – Hora

**HAPO** – *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*

**IADPSG** – *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*

**IC** – Intervalo de Confiança

**IG** – Idade gestacional

|                         |   |                                           |
|-------------------------|---|-------------------------------------------|
| <b>ILA</b>              | – | Índice de líquido amniótico               |
| <b>IMC</b>              | – | Índice de massa corporal                  |
| <b>LA</b>               | – | Líquido amniótico                         |
| <b>LGA</b>              | – | <i>Large for gestational age</i>          |
| <b>m<sup>2</sup></b>    | – | Metros quadrado                           |
| <b>mg/ dl</b>           | – | Miligrama por decilitro                   |
| <b>mmHg</b>             | – | Milímetros mercúrio                       |
| <b>&gt;</b>             | – | Maior                                     |
| <b>≥</b>                | – | Maior ou igual                            |
| <b>'</b>                | – | Minuto                                    |
| <b>n</b>                | – | Número de casos                           |
| <b>OGCT</b>             | – | <i>Oral Glucose Challenge Test</i>        |
| <b>PN</b>               | – | Pré-natal                                 |
| <b>%</b>                | – | Porcentagem                               |
| <b>Kg</b>               | – | Quilograma                                |
| <b>Kg/m<sup>2</sup></b> | – | Quilogramas por metro quadrado            |
| <b>χ<sup>2</sup></b>    | – | Qui-quadrado                              |
| <b>RN</b>               | – | Recém-nascido                             |
| <b>ROC</b>              | – | <i>Receiver Operating Characteristics</i> |
| <b>SDR</b>              | – | Síndrome do desconforto respiratório      |
| <b>UNICAMP</b>          | – | Universidade Estadual de Campinas         |
| <b>WHO</b>              | – | Organização Mundial de Saúde              |

# Resumo

---

O *Diabetes mellitus* quando associado à gestação resulta em complicações gestacionais e perinatais, portanto recomenda-se a pesquisa do diabetes a todas as gestantes através da identificação dos fatores de risco para a doença e glicemia de jejum. Quando houver pelo menos um fator de risco presente ou glicemia de jejum alterada, isto é, rastreamento positivo, deve-se realizar a curva glicêmica gestacional (CGG) com sobrecarga de glicose para confirmação diagnóstica. Os pontos de corte para diagnóstico de diabetes são elevados de tal forma que algumas gestantes com curvas glicêmicas normais, mas com o rastreamento positivo, apresentam os resultados similares aos de mães diabéticas. Assim, começaram a surgir trabalhos analisando resultados de gestantes com essas características. **Objetivo:** Avaliar os resultados gestacionais e perinatais de mulheres com rastreamento positivo para *diabetes mellitus* e curvas glicêmicas normais. **Pacientes e Método:** Trata-se de estudo longitudinal retrospectivo e descritivo com componente de validação de testes de diagnóstico. Foram incluídas 409 gestantes, atendidas no Hospital da Mulher Prof. Dr. José A. Pinotti Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher – CAISM\UNICAMP, no período de 2000 a 2009, com rastreamento positivo e diagnóstico negativo para

DMG. Foram analisadas as prevalências das variáveis demográficas, gestacionais e neonatais e calculadas a sensibilidade e a especificidade da CGG para prever macrossomia e recém-nascido grande para idade gestacional e com esses valores desenhadas as curvas “ROC” tendo a curva glicêmica como teste diagnóstico.

**Resultados:** Os fatores de risco que foram mais prevalentes para realização da CGG foram obesidade ou sobrepeso, hipertensão arterial crônica, idade materna avançada e antecedente familiar de DM. Os resultados neonatais e gestacionais com maior prevalência foram maior taxa de cesárea, recém-nascidos grandes para idade gestacional e prematuridade. Na curva ROC, a glicemia de jejum da CGG foi menor que a da literatura em predição de RN GIG. Já a glicemia de jejum de início do pré-natal sem associação a fatores de risco teve baixa prevalência a resultados adversos gestacionais e perinatais. **Conclusões:** A prevalência de recém-nascido grande para idade gestacional, taxa de cesárea e prematuridade foi alta em gestantes com rastreamento positivo para DM e CGG normal. O ponto da curva glicêmica que melhor se associou a esses resultados foi a glicemia de jejum com valor entre 87mg/dL, pela curva ROC.

**Palavras chaves:** Diabetes Mellitus. Gravidez. Macrossomia fetal. Hiperglicemia. Diagnóstico pré-natal.

# Summary

---

Diabetes mellitus when associated with pregnancy, results in high frequency gestational and perinatal complications. Recommended search of gestational diabetes to all pregnant women through the identification of risk factors for disease and fasting plasma glucose and in case there is at least one risk factor or plasma glucose value over than 90mg%, must be the confirmation of the diagnosis by oral glucose challenge test (OGCT). The cut-off points for diagnosis are high so that some pregnant women have normal OGCT and positive screening with results similar to those of diabetic. Thus began to appear work analyzing results of pregnant women with these characteristics. **Objective:** to evaluate the accuracy of the OGCT in predicting adverse perinatal outcomes in women screened positive for diabetes mellitus and to estimate cut-off thresholds related to these outcomes. **Patients and methods:** retrospective study and longitudinal prevalence with component validation of diagnostic tests. The sample was constituted of 409 women, in Women's Hospital Prof. Dr. José A. Pinotti Center for Integral Women's Health of State University of Campinas - CAISM\UNICAMP, in the period of 2000 to 2009, with screening positive and negative diagnosis for DMG. Were analysed the prevalence of gestational demographic variables, and neonatal diseases and

sensitivity and specificity were calculated for each of the OGCT to predict macrosomia and newborn large for gestational age and with these values drawn on curves "ROC" having the OGCT as diagnostic testes. **Results:** the risk factors that were more prevalent for realization of OGCT were overweight or obesity, chronic hypertension, advanced maternal age and family antecedent of DM. the results of neonatal and gestational with higher prevalence were higher rate of c-section, newborn large for gestational age (LGA) and prematurity. In the ROC curve, the GCT fasting which best joined the ability of predicting newborn LGA was smaller than the literature. Already the fasting of early prenatal without association with risk factors had low Association regarding adverse perinatal and gestational outcomes. Conclusion: the pregnant women with positive screening for DM and CGG normal higher prevalence of newborns large for gestational age, Cesarean sections and premature and the point of the curve which best joined this fact was the fasting plasma glucose value of 87 mg%.

**Keywords:** Diabetes Mellitus. Pregnancy. Fetal macrosomia. Hyperglycemia. Prenatal Diagnosis.

# 1. Introdução

---

O *Diabetes mellitus* gestacional (DMG) tem sido objeto de inúmeras controvérsias. Os critérios para diagnóstico foram estabelecidos há mais de quarenta anos e com poucas modificações, ao longo do tempo, persistem até hoje. Seguramente, tais critérios identificam melhor pacientes sob risco para desenvolverem diabetes no futuro do que aquelas que estarão sujeitas a resultados gestacionais adversos (1).

Em 1964, O'Sullivan e Mahan definiram a curva glicêmica gestacional clássica, que foi amplamente difundida, com valores superiores àqueles então associados a resultados gestacionais adversos (2). Em 1997, foi apresentada nova proposta para valores da curva cerca de 10mg/dL inferiores em relação aos da curva de O'Sullivan, baseados nos resultados de pesquisa de Carpenter e Coustan (3, 4). Para qualquer dessas curvas foram utilizados quatro pontos de corte, sendo um da glicemia de jejum e três após sobrecarga de dextrosol, sendo necessário que dois pontos estivessem alterados para se firmar o diagnóstico (5, 6).

Mais recentemente, a Associação Americana de Diabetes (ADA), apresentou nova sugestão de curva que utiliza os mesmos valores de referência para o jejum e dois valores coletados após a sobrecarga de 75g de dextrosol e propondo o diagnóstico de *diabetes mellitus* gestacional quando apenas um valor estiver alterado. Os valores de referência adotados pela ADA foram de 95, 180 e 155mg/dL, respectivamente para jejum, uma e duas horas (7).

Ainda assim, essas curvas sempre estiveram longe de ser unanimidade. A Organização Mundial da Saúde (WHO), nunca adotou essa curva como apropriada para diagnóstico da doença e recomenda os valores de jejum e duas horas após a ingestão de 75g de dextrosol, com pontos de corte de 126 e 140 mg/dL, respectivamente (8).

Mesmo com critérios cada vez mais rígidos para o diagnóstico, alterações maternas e fetais desfavoráveis permanecem entre as mulheres diagnosticadas com tratamento precário e também entre as não diagnosticadas, porém, com rastreamento positivo, apresentando resultados relacionados a distúrbios metabólicos subdiagnosticados (9,10,11).

A busca de critérios de diagnósticos mais rigorosos que considerem desfechos relacionados com a hiperglicemia materna, presentes em grande número de casos de gestantes com rastreamento positivo para DM e curvas glicêmicas normais vem sendo intensificada em pesquisas recentes, quer nacionais quer internacionais (12,13,14,15). Assim, começaram a surgir

trabalhos analisando resultados de gestantes que, embora não cumpram critérios para diagnóstico apresentam rastreamento positivo.

Em 2008, um estudo multicêntrico, com mais de 25.000 gestantes, preconizou a avaliação sistemática da curva glicêmica entre gestantes com rastreamento positivo. Esse estudo foi chamado de HAPO Study e avaliou resultados perinatais entre gestantes com hiperglicemia, mas sem critérios para diagnóstico de DMG. A curva glicêmica gestacional com 75g de dextrosol foi realizada e foi considerada normal quando os valores estavam abaixo de 95mg/dL, para o jejum, 180mg/dL para 60' e 155mg/dL para 120', respectivamente. Os resultados mostraram correlação entre os valores da glicemia e RN grande para a idade gestacional, aumento das concentrações de peptídeo-C no cordão, distócia de ombro, parto prematuro, e pré-eclâmpsia (16).

Outro importante estudo avaliou os resultados gestacionais entre mulheres com glicemia de jejum normal e alteração apenas em um momento da curva glicêmica, segundo os critérios da ADA. Nesse estudo multicêntrico, as gestantes foram randomizadas para tratamento ou não, comparando-se variáveis neonatais como idade gestacional por ocasião do parto, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, morte fetal ou neonatal, tocotraumatismo e concentração do peptídeo-C no sangue de cordão, porcentagem de massa gorda e peso neonatal. Os resultados mostraram que entre as mulheres tratadas, isto é que receberam orientação nutricional, fizeram avaliação periódica do estado glicêmico e do crescimento fetal e, se necessário utilizaram insulina, a prevalência foi maior

de fetos macrossômicos, RN grande para idade gestacional, maior porcentagem de massa gorda, cesáreas e partos prematuros (17).

Outro estudo foi publicado por um grupo da Austrália, comparando resultados de gestantes com rastreamento positivo para DMG em que foi realizada curva glicêmica. Assim, resultaram pacientes com curva alterada e outras com curva normal, estas foram classificadas como Diabete Mellitus Gestacional “Borderline” (DMGb). Os critérios usados pelos pesquisadores foram os da Organização Mundial da Saúde. A análise desse grupo mostrou que, entre as gestantes com DMB, houve maior risco de macrossomia, prematuridade, admissão em unidade de terapia intensiva e uso de antibióticos (18).

Quando associados à gestação, tanto o DM prévio (tipo 1 ou tipo 2) como o DMG resultam em comprometimento materno e fetal. A hiperglicemia materna leva à hiperglicemia fetal, com consequente aumento da produção de insulina, determinando hipertrofia e hiperplasia das células  $\beta$ - pancreáticas. O estado de hiperinsulinismo e o excesso de glicose no meio intrauterino, comum nas gestações complicadas pelo diabetes, favorecem a organomegalia e a macrossomia e/ou recém-nascido grande para idade gestacional (19,20,21).

A macrossomia é uma das complicações com maior interesse clínico, por representar risco elevado de morbimortalidade materna e fetal. A mortalidade neonatal se associa em 0,5%, com 11,4% de morbidade, decorrentes de asfixia perinatal, prematuridade, partos distócicos e complicações metabólicas (22,23,24).

A literatura é controversa e ainda não definiu o verdadeiro papel dos vários fatores envolvidos na gênese da macrossomia. O antecedente de macrossomia em gestação anterior, a multiparidade, a estatura materna elevada, o ganho de peso excessivo durante a gestação, a origem étnica e pós-datismo foram associados ao risco de macrossomia (25). Estudos recentes, avaliando gestantes brasileiras, relacionaram o IMC superior a 25Kg/m<sup>2</sup> ao risco aumentado de macrossomia (26,27,28,29).

Entre os distúrbios metabólicos mais comuns entre RN de gestantes com DM destacam-se hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e hipocalcemia, e todas dependem da presença de hiperglicemia materna durante a gestação e da qualidade do seu controle. O peptídeo-C vem sendo um dos marcadores mais usados para caracterizar as alterações metabólicas que envolvem os fetos e recém-nascidos de gestantes com diabetes, entretanto sua utilização é recente, e pouco aplicado no acompanhamento clínico das gestantes (30).

O peptídeo-C representa uma sequência de aminoácidos liberada quando a pró-insulina é clivada dando origem à insulina. É secretado pelas células  $\beta$ -pâncreas em concentrações equimolares com a insulina. Valores elevados de peptídeo C induzem a hiperinsulinemia ou a função das células- $\beta$  fetais. Quanto maior a concentração de peptídeo-C maior a hiperinsulinemia (31).

A policitemia e os desconfortos respiratórios, com mecanismos ainda pouco conhecidos, estão entre as complicações neonatais frequentes em qualquer tipo de diabetes (32, 33, 34).

As malformações congênitas cujo determinismo está associado ao mau controle metabólico no período periconcepcional, são mais comuns no diabetes prévio à gestação e início da gestação (35). Destaca-se o maior risco de óbito fetal e neonatal e de hipertensão arterial nas gestações com diabetes de difícil controle (36).

Vários estudos sugerem que, a despeito da normoglicemia, a macrosomia é mais comum em gestações complicadas pelo diabetes. Outros reforçam a validade do controle rigoroso da hiperglicemia materna, para prevenir o excesso de peso nos recém-nascidos de mães diabéticas (37-39).

Também não está definido o período da gravidez em que a hiperglicemia materna teria maior impacto sobre os resultados perinatais. Na opinião de alguns, o adequado controle glicêmico no início da gestação, ou mesmo na pré-concepção, seria capaz de diminuir a incidência de macrosomia (40). Apesar desses achados e do risco cinco vezes maior nos casos de hiperglicemia no primeiro trimestre da gestação, outros autores observaram relação direta entre controle glicêmico inadequado no terceiro trimestre e macrosomia (1, 22,36,41,).

Há controvérsia quanto ao risco de intolerância materna à glicose em graus menos severos que os diagnosticados no DM. Esta dúvida tem contribuído para critérios mais rigorosos de rastreamento e nos valores das glicemias da curva glicêmica para o diagnóstico do DMG. Dependendo do momento do diagnóstico ou da presença de doença prévia ou durante a gestação, o diabetes cursa com pior prognóstico materno e fetal (1).

Apesar da origem do problema ser multifatorial, a macrosomia ainda é a complicação mais comum dos filhos de mães diabéticas, o que justifica avaliar os melhores valores de curva glicêmica para diagnóstico de DMG. E também validar o protocolo adotado no Brasil, que possa prever as complicações neonatais e maternas entre as gestantes com rastreamento positivo e com curva glicêmica normal, principalmente, a macrosomia dentre as complicações mais importantes, para saber se deveríamos adotar novos valores à curva glicêmica.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. Objetivo Geral

Avaliar os resultados gestacionais e neonatais em mulheres com rastreamento positivo para DMG e diagnóstico negativo, segundo critérios da ADA, assim como os pontos das curvas glicêmicas que se associam aos resultados desfavoráveis.

### 2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a prevalência de macrossomia, polihidrâmnio, grandes para idade gestacional, hiperbilirrubinemia e hipoglicemia neonatal, síndromes respiratórias e prematuridade entre os recém-nascidos de gestantes com rastreamento positivo para DMG e diagnóstico negativo, segundo critérios da ADA.
- Avaliar os pontos de corte da curva glicêmica gestacional relacionada à macrossomia, RN grandes para idade gestacional e polihidrâmnio.

- Avaliar os pontos de corte da curva glicêmica gestacional relacionada à hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia e síndromes respiratórias neonatais.
- Identificar, entre os fatores de risco para DMG, qual o que melhor se relaciona com resultados neonatais e gestacionais adversos.
- Identificar qual o valor da glicemia de jejum de triagem que melhor se relacionou com os resultados gestacionais e neonatais adversos.

## 3. Sujeitos e Método

---

### 3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo longitudinal, retrospectivo e descritivo com componente de validação de teste diagnóstico entre gestantes atendidas no Hospital da Mulher Prof. Dr. José A. Pinotti Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - CAISM/UNICAMP, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2009.

### 3.2. Tamanho amostral

Para o cálculo do tamanho amostral, utilizaram-se as prevalências de macrossomia em *diabetes mellitus* gestacional em três estudos diferentes. Em um deles a prevalência foi de 7,6% (42). Em outro estudo, a prevalência de macrossomia, usando como critérios para diagnóstico do National Diabetes Data Group Criteria (105, 190, 165, 145), foi de 18.2% e, o terceiro estudo, segundo critérios de Carpenter & Coustan (95,180,155,140), a prevalência de macrossomia foi de 24.2% (43).

Para um erro amostral de 8% (IC = 82% a 94%) um nível de significância de 5%, o tamanho da amostra foi de  $n = 400$  (com estimativa de 73 com macrossomia).

### **3.3. Seleção dos sujeitos**

Foram selecionadas pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da UNICAMP, as curvas glicêmicas gestacionais realizadas em gestantes do pré-natal de alto risco e pré-natal especializado do Hospital da Mulher Prof. Dr. José A. Pinotti Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM/UNICAMP), no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2009. Foram analisados os dados dos prontuários de mulheres com rastreamento positivo e curvas glicêmicas normais.

### **3.4. Critérios de inclusão**

Incluíram-se no estudo todas as gestantes que cumpriam as seguintes condições:

- Rastreamento positivo para DMG
- Curvas glicêmicas gestacionais com um ou nenhum valor alterado
- Tiveram os dados da evolução obstétrica e neonatal anotados em prontuário
- Pré-natal no CAISM/UNICAMP
- Parto no CAISM/UNICAMP

### **3.5. Critérios de exclusão**

Foram excluídas do estudo as gestantes que apresentaram quaisquer das seguintes condições:

- Gestação múltipla
- Acidente de cordão umbilical

- Placenta prévia ou descolamento de placenta
- Interromperam acompanhamento ou não realizaram a rotina de pré-natal
- Tiveram o diagnóstico de DM ao longo do pré-natal

As curvas e dados de gestantes com óbito fetal não foram consideradas para análise das variáveis neonatais, porque o óbito fetal modifica os dados de crescimento fetal e a avaliação da adequação de peso para idade gestacional entre esses recém-nascidos. Esses dados foram descritos separadamente (Anexo 5).

### 3.6. Variáveis e Conceitos

#### 3.6.1. Variáveis Neonatais

- **Peso ao nascimento:** peso em gramas do recém-nascido (RN) logo após o nascimento. Foram considerados macrossômicos os recém-nascidos com peso superior ou igual a 4.000 g (38,44).
- **Grande para idade gestacional** – De acordo com as curvas de adequação de peso para idade gestacional, os RN puderam ser classificados em adequados, pequenos e grandes para idade gestacional. Estudamos as prevalências daqueles que foram considerados grandes pela curva de adequação de peso/idade gestacional definida por *Lubchenko*: Grande para Idade Gestacional (GIG) quando o peso neonatal acima do percentil 90 de acordo com idade gestacional (45). Definida como: GIG ou não GIG.
- **Hipoglicemia Neonatal** – glicemia abaixo de 40 mg/dL em recém-nascidos a termo ou pré-termo (46). Presente ou Ausente.
- **Hiperbilirrubinemia Neonatal** – concentração de bilirrubina fetal superior a 5mg/dL, avaliados de forma transcutânea e confirmados por dosagem

sanguínea, conforme anotação do prontuário do RN (24). Presente ou Ausente.

- **Síndrome do Desconforto Respiratório** – dificuldade respiratória do recém-nascido caracterizada por sintomas de batimento de asa de nariz, e ou necessidade de ventilação assistida ou mecânica conforme anotação do prontuário do RN (47). Presente ou Ausente.
- **Idade gestacional** – idade gestacional do recém-nascido avaliada pelo método de Alexander, quando retirada da ficha do RN e Capurro, quando retirada da ficha obstétrica, dados em semanas. Considerou-se prematuro todo RN com idade inferior a 37 semanas (48,49).
- **Polihidrâmnio:** – aumento da quantidade de líquido amniótico avaliado pelo ultrassonografista na semana que antecedeu o parto. Presente ou Ausente.
- **Via de parto:** – forma de término da gestação. Vaginal e cesárea.

### 3.6.2. Variáveis Maternas

- **Idade Materna** – idade da gestante em anos completos.
- **Número de gestações** – número de gestações incluindo a atual, independente da forma do término.
- **Número de partos** – número de partos prévios independente da via vaginal ou cesariana.
- **Número de abortos** – número de gestações terminadas em aborto segundo informação da gestante e constante do prontuário.
- **Número de filhos vivos** – número de filhos vivos relatado pela gestante.

### 3.6.3. Variáveis do Rastreamento e Diagnóstico

- **Fatores de risco** - consideraram como fatores de risco qualquer uma das situações presentes:
  - **Idade materna  $\geq 35$  anos:** segundo anotação no prontuário
  - **Antecedente de RN macrossômico ou GIG:** segundo anotação no prontuário
  - **Antecedente de DMG:** segundo anotação no prontuário
  - **Antecedente familiar de DM:** segundo anotação no prontuário
  - **Hipertensão arterial** – medidas de pressão arterial anotadas no prontuário ou do cartão de PN com valores  $\geq$  a 140/90mm de Hg. Presente ou ausente.
  - **Sobrepeso ou Obesidade** – Peso de início de pré-natal, calculado pelo índice de massa corpórea. Valores acima de 25Kg/m<sup>2</sup> foram considerados sobrepeso e acima de 30Kg/m<sup>2</sup> obesidade. O cálculo do IMC= peso (Kg)/ altura<sup>2</sup> (m).
- **Glicemia de jejum** – valor da glicemia plasmática avaliada pelo método enzimático mediante coleta de veia periférica após oito horas de jejum. O valor de normalidade foi considerado menor que 90mg/dL.
- **Curva glicêmica** – foram medidos em mg/dL os valores da glicemia de jejum, 1, 2 e 3 horas, após 100g de dextrosol. Os valores de normalidade foram: jejum < 95, 1h < 180, 2h < 155 e 3 h < 140 (5).

### **3.7. Admissão e seguimento das gestantes do estudo**

Foram selecionadas pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da UNICAMP as curvas glicêmicas gestacionais realizadas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2009. Foram analisadas 2.565 curvas glicêmicas de gestantes. Em 217 gestantes, a curva glicêmica foi interrompida porque a paciente vomitou e não foi realizada nova curva CGG. Das 2.348 curvas restantes, 1.123 estavam alteradas e com diagnóstico de DMG. Das 1.225 curvas glicêmicas, 803 tiveram acompanhamento pré-natal ou parto em outro serviço. Das 422 curvas, dez tinham critérios para diagnóstico de DMG, porém, consideradas normais. Assim, 412 curvas de 412 gestantes foram incluídas.

As gestantes realizaram curva glicêmica gestacional com 100 gramas de dextrosol e foram obtidas quatro medidas das glicemias, por volta das 24-28 semanas de gestação por terem apresentado um ou mais fatores de risco ou glicemia de jejum entre os valores de 90 e 110mg/dL, considerado rastreamento positivo de acordo com protocolo adotado no Serviço (Anexo 1).

Foram analisados os resultados das curvas glicêmicas sem nenhum ou apenas um valor alterado e revisados os prontuários para registro dos dados das gestantes, da gestação e perinatais na ficha desenhada para este fim (Anexo 2).

Os valores da curva glicêmica considerados como normais foram os mesmos adotados pela ADA 2000 a 2010 para valores de jejum de 95 mg/ dL e após ingestão de 100g de dextrosol para 1h- 180mg/dL, 2h – 155mg/dL e 3h –

140mg/dL. Mulheres com dois ou mais valores foram diagnosticadas diabéticas e excluídas do estudo.

Três casos apresentaram óbito fetal e são descritos de forma isolada, sem serem incluídos nos cálculos de prevalência para macrosomia, e RN GIG, nem nos cálculos de sensibilidade e especificidade para construção das curvas “ROC”.

### **3.8. Instrumento para coleta dos dados**

Os dados foram transcritos do prontuário para ficha especialmente desenhada para o estudo (Anexo 2 e 3). Para identificação das gestantes a serem incluídas, buscaram-se as que tiveram pelo menos uma curva glicêmica nesta gestação, realizada entre 24-28 semanas e que apresentaram valores abaixo dos valores adotados de referência, ou apenas um dos valores alterados, isto é, que não foram diagnosticadas como diabéticas e, portanto, não foram tratadas.

### **3.9. Análise dos dados**

Os dados coletados no respectivo instrumento (Anexo 3) foram inseridos em um programa e estruturados por um banco de dados Excel 6.0b, após ser identificados em uma ficha desenhada para esse fim, na qual constam os dados pessoais das gestantes e número do estudo. A identificação dos dados foi preservada pelas características da ficha desenhada para o estudo em que cada caso foi identificado por um número (Anexo 2).

Inicialmente esses dados foram avaliados de forma descritiva para cálculo de prevalência, com respectivos intervalos de confiança (95%), tanto para variáveis maternas, gestacionais e neonatais. Em seguida foram realizadas curvas de avaliação da sensibilidade e especificidade ("ROC" curve) para o teste de tolerância à glicose oral, como teste de diagnóstico e os resultados gestacionais como padrão ouro. Para avaliar essas curvas utilizou-se o valor da área sob a curva que foi considerada significativa quando diferiu de meio ou 50%. O ponto de maiores sensibilidade e especificidade, então, seria o melhor ponto de corte.

Para descrição da amostra foi calculada a média com desvio-padrão e variação de extremos para variáveis contínuas. Para variáveis discretas apenas se usou a porcentagem.

O estudo foi dividido em três partes: na primeira parte avaliou-se a prevalência de fatores de risco e glicemia de jejum alterada entre as gestantes incluídas no estudo, e a prevalência e os respectivos intervalos de confiança para macrossomia, RN grande para idade gestacional, polihidrâmnio, hiperbilirrubinemia, hipoglicemia neonatal, insuficiência respiratória e prematuridade encontrados com os valores da curva glicêmica normais.

A segunda parte foi avaliar a prevalência dos desfechos obstétricos de acordo com um ou mais fatores de risco e ou a glicemia de jejum alterada, associada ou não a fatores de risco.

Na terceira parte avaliamos quais pontos de corte da curva glicêmica gestacional normal estariam relacionados aos resultados adversos gestacionais

e neonatais. As curvas glicêmicas foram analisadas através dos valores de sensibilidade e especificidade em pontos de corte de um mg/dL abaixo do valor de referência para diagnóstico até o valor de 10 mg/dL inferior para cada momento, isto é, jejum, uma, duas e três horas. Com tais valores se construiu a curva “ROC”. Foi identificado, entre os fatores de risco e a glicemia de jejum da curva glicêmica, qual o melhor ponto relacionado com os resultados adversos e a curva “ROC” mostrando a área sob a curva para esse ponto. Para os cálculos estatísticos foi utilizado um banco de dado de software 2000.

### **3.10. Aspectos éticos**

Foram levados em consideração os aspectos éticos de pesquisa envolvendo seres humanos, recomendados pela resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Por se tratar de um estudo de resultados de exames, gestacionais e perinatais decorrentes de assistência prestada normalmente à gestante, foi solicitado à Comissão de Ética dispensa da assinatura do termo de consentimento pós-informado.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia/UNICAMP e também pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP sob o número de protocolo 1131/2008 (Anexo 4).

## 4. Publicações

---

Artigo 1 – **Resultados gestacionais e neonatais de mulheres com rastreamento positivo para *diabetes mellitus* e diagnóstico negativo**

Artigo submetido a “Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia” (RBGO).

Artigo 2 – **Prognostic value of a normal oral glucose challenge test in pregnant women screened positive for gestational diabetes**

Artigo submetido a revista “Diabetes Care”.

## 4.1. Artigo 1

Patricia e-mail Rehder,

Agradecemos a submissão do seu manuscrito "Resultados gestacionais e neonatais de mulheres com rastreamento positivo para diabetes mellitus e diagnóstico negativo" para Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Através da interface de administração do sistema, utilizado para a submissão, será possível acompanhar o progresso do documento dentro do processo editorial, basta logar no sistema localizado em:

URL do Manuscrito:

<http://submission.scielo.br/index.php/rbgo/author/submission/48574>

Login: rehder

Em caso de dúvidas, envie suas questões para este email. Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de transmitir ao público seu trabalho.

Jurandyr Moreira de Andrade  
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

---

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia  
<http://submission.scielo.br/index.php/rbgo>

**Resultados gestacionais e neonatais de mulheres com rastreamento positivo para diabetes mellitus e diagnóstico negativo**

**Gestational and neonatal outcomes of women with positive screening for diabetes mellitus and negative diagnosis**

Patricia Moretti Rehder<sup>1</sup>

Belmiro Gonçalves Pereira<sup>2</sup>

João Luiz Pinto e Silva<sup>3</sup>

Local: Hospital da Mulher Prof. Dr. José A. Pinotti Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - CAISM/UNICAMP

<sup>1</sup> Pós-graduando (Doutorado) em Tocoginecologia da FCM/UNICAMP e Médica assistente da Divisão de Obstetrícia do CAISM/UNICAMP.

<sup>2</sup> Docente do Departamento de Tocoginecologia da FCM/UNICAMP

<sup>3</sup> Prof. Titular de Obstetrícia do Departamento de Tocoginecologia da FCM/UNICAMP.

Endereço para correspondência:

Patricia Moretti Rehder Obstetrícia - CAISM /UNICAMP

Rua Alexander Fleming, 101

Cidade Universitária “Zeferino Vaz” CEP: 13083-881- Campinas – SP

Tel: (19) 3251-9232 ou 3251-9304

E-mail: [pm.rehder@uol.com.br](mailto:pm.rehder@uol.com.br)

## **Resultados gestacionais e neonatais de mulheres com rastreamento positivo para diabetes mellitus e diagnóstico negativo**

### **Gestational and neonatal outcomes of women with positive screening for diabetes mellitus and negative diagnosis**

#### **RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar a prevalência dos resultados gestacionais e neonatais desfavoráveis em mulheres com rastreamento positivo e diagnóstico negativo para diabetes mellitus gestacional. **Métodos:** o estudo de corte transversal realizado no período de 2000 a 2009, em 409 gestantes com rastreamento positivo para diabetes mellitus, apresentando um ou mais fator de risco ou glicemia de jejum menor que 90 mg/dL e a curva glicêmica com 100g de dextrosol com os valores normais ou apenas um valor alterado. As variáveis estudadas foram o peso neonatal, idade gestacional por ocasião do parto, recém-nascido grande para idade gestacional, via de parto, índice de Apgar, síndrome do desconforto respiratório, prematuridade, cesárea, hipoglicemia e hiperbilirrubinemia neonatal e polihidrâmnio. **Resultados:** Os resultados perinatais mais frequentes foram cesárea, prematuridade e recém-nascidos grande para idade gestacional. Os fatores de risco correlacionados com recém-nascido grande para idade gestacional foram gestantes com sobrepeso ou obesas e antecedente de macrosomia em gestação anterior. **Conclusões:** A prevalência resultados perinatais adversos foi elevado em gestantes com rastreamento positivo e diagnóstico negativo para diabetes mellitus.

**Palavras-chave:** Diabete melito. Gravidez. Macrosomia. Hiperglicemia. Pré-natal.

Gestational and neonatal outcomes of women with positive screening for diabetes mellitus and negative diagnosis

#### ABSTRACT

**Purpose:** the prevalence of adverse gestational and neonatal outcomes in women with positive screening and negative diagnosis for gestational diabetes mellitus. **Methods:** the study of cross-section held in the period 2000 to 2009 in 409 women who screened positive for GDM through risk factors (at least one) or fasting plasma glucose levels 90 mg% or with an oral glucose challenge test (OGCT) with only one value above the cut-off. **Variables studied were:** birth weight, gestational age at birth, weight adjustment for the gestational age, delivery route, Apgar score, neonatal respiratory distress syndrome, preterm birth, neonatal hypoglycemia, neonatal hyperbilirubinemia and hydramnios. **Results:** Cesarean rate, preterm birth and large for gestational age were the most frequent perinatal outcomes. The most frequent risk factors were overweight or obese. **Conclusion:** Prevalence of adverse perinatal outcomes elevated in women with screened positive and negative diagnosis for GDM.

**Keywords:** Diabetes mellitus. Pregnancy. Macrosomia. Hyperglycemia. Prenatal.

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como qualquer grau de intolerância a glicose com início, ou primeiro reconhecimento durante a gravidez, com ou sem remissão após o término da gestação<sup>1,2</sup>. Aproximadamente 7% de todas as gestações são complicadas pelo diabetes mellitus gestacional resultando em mais de 200.000 casos por ano, podendo esta cifra alcançar até 12 a 13 %, dependendo da população e dos critérios de diagnósticos empregados<sup>3,4</sup>.

A associação americana de diabetes (ADA) recomenda o rastreamento de todas as gestantes, uma vez que a gravidez é um fator de risco, por condicionar sobrecarga funcional dos órgãos. O rastreamento para diabetes mellitus na população de grávidas tem por finalidade identificar mulheres com risco e/ou diagnosticar casos subclínicos<sup>5,6</sup>.

O rastreamento inicia-se na primeira consulta do pré-natal pela identificação de fatores de risco e glicemia de jejum. São considerados fatores de risco obesidade ou sobrepeso, hipertensão arterial, idade materna acima de 35 anos, DMG em gestações anteriores e macrossomia, síndrome metabólica, antecedentes familiares de diabetes mellitus (DM), história obstétrica ruim, ganho excessivo de peso em gestação atual, glicosúria, aumento desproporcional da altura uterina e polihidrânio diagnosticado pela ultra-sonografia<sup>7,8</sup>.

Quando um ou mais fatores de risco estiverem presente ou a glicemia de jejum com valor acima da referência adotado pelo serviço, o rastreamento para DMG é considerado positivo. As gestantes com rastreamento positivo são submetidas à curva glicêmica gestacional (CGG) com sobrecarga de glicose para a confirmação do diagnóstico quando dois ou mais valores da glicemia estiverem acima dos valores considerados normais<sup>6,8</sup>.

O DMG resulta de morbidades maternas e neonatais, pois a hiperglicemia materna provoca hiperglicemia fetal, com conseqüente aumento da produção de insulina, determinando hipertrofia e hiperplasia das células  $\beta$ -pancreáticas fetais. O estado de hiperinsulinismo e excesso de glicose no meio intra-uterino, comum nas gestações complicadas pelo diabetes, favorecem o crescimento fetal exagerado, originando fetos com crescimento exagerado ou macrossômicos<sup>9,10</sup>.

A macrossomia é a complicação com maior interesse clínico, por representar risco elevado de morbimortalidade materna e fetal. A mortalidade se associa em 0,5% e a morbidade pode atingir cifras de 11,4%. A morbimortalidade pode ser decorrente a morte intra-útero, asfixia perinatal, polihidrânio, rotura prematura de membranas, prematuridade, parto distócico e alterações metabólicas neonatais<sup>10,11</sup>.

Há controvérsias quanto ao risco de intolerância materna a glicose em graus menos severos que para os diagnosticados DMG<sup>12</sup>. Assim, começaram a surgir trabalhos analisando resultados em gestantes que, embora não cumpram critérios para diagnóstico apresentam rastreamento positivo. Em 2008, HAPO Study avaliou resultados perinatais em gestantes com hiperglicemia, mas sem critérios para diagnóstico de DMG, e os resultados tiveram correlações estreitas entre os níveis de glicose abaixo daqueles para o diagnóstico e peso ao nascimento maior que o percentil 90, elevada taxa de primeira cesárea, taxas maiores de hipoglicemia neonatal e concentração maior de c-peptídeo no sangue de cordão<sup>13</sup>.

Em outro estudo, as avaliações secundárias, dos resultados gestacionais entre as mulheres com glicemia de jejum normal e alteração apenas em um momento da curva glicêmica, segundo os critérios da ADA, apresentaram maior prevalência de nascimentos pré-termo, maiores peso ao nascimento e a admissão em unidade de terapia intensiva e a

necessidade de antibioticoterapia neonatal foi superior. Esse grupo de gestantes foram classificadas como portadoras de diabetes mellitus gestacional “Borderline” (DMGb)<sup>14</sup>.

Outro estudo publicado no mesmo período foram randomizados dois grupos de gestantes com glicemia de jejum normal e curva glicêmica com valores alterados. Um grupo recebeu tratamento com dieta, exercícios e controladas com perfil glicêmico, se necessário introduziram insulina e o outro grupo sem tratamento. Os resultados apresentaram maior peso ao nascimento e maior porcentagem de massa gorda no grupo controle<sup>15</sup>.

Dependendo do momento do diagnóstico ou da presença de doença prévia ou a fase da gestação em que se faz o diagnóstico, o diabetes cursa com pior prognóstico materno e fetal. Portanto, recomenda-se considerar cada vez mais os fatores de risco para DM favorecendo, assim, o rastreamento, o diagnóstico precoce e os estados de hiperglicemia em graus menos severos<sup>12</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de resultados adversos neonatais e gestacionais em gestantes com rastreamento positivo para DMG e curva glicêmica normal.

## MÉTODOS

Foi desenvolvido um estudo transversal, realizado no Hospital da Mulher Prof. Dr. José A. Pinotti Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - CAISM/UNICAMP, entre janeiro de 2000 a dezembro de 2009. As curvas glicêmicas gestacionais foram selecionadas pelo Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

Foram analisadas 2.565 curvas glicêmicas de gestantes. Destas, 217 foram interrompidas porque as pacientes vomitaram, 1.123 estavam alteradas e com diagnóstico de DMG. Das restantes 1.225, 803 foram excluídas, pois, as gestantes tiveram

acompanhamento pré-natal ou parto em outro serviço, dez tinham critérios para diagnóstico e três evoluíram para óbito fetal. Assim, para a amostra foram selecionadas 409 gestantes.

Os critérios de inclusão estabelecidos para a pesquisa englobou mulheres com um ou mais fator de risco como: idade materna > 35 anos, IMC > 25Kg/m<sup>2</sup>, hipertensão arterial crônica, antecedente familiar de DM, antecedente de macrosomia em gestação anterior, ganho de peso excessivo em gestação atual, glicosúria em gestação atual e polihidrâmnio e/ou glicemia de jejum entre 90 e 110mg/dL, mas a curva glicêmica com 100g de dextrosol com os valores normais ou apenas um valor alterado, segundo critérios da ADA, para o jejum com valor menor que 95mg/dL, uma hora 180mg/dL, duas horas 155mg/dL e três horas 140mg/dL<sup>6</sup>.

Para a caracterização da amostra, foram coletados os dados das variáveis maternas: idade, índice de massa corporal, peso e altura, número de gestações, paridade, antecedentes de cesárea e idade gestacional em ocasião do parto e variáveis neonatais: a presença de macrosomia (fetos com mais de 4.000g), RN grande para idade gestacional (RN com peso acima do percentil 90), polihidrâmnio (aumento de LA no término da gravidez, mensurado pela ultra-sonografia), hipoglicemia e hiperbilirrubinemia neonatal, índice de Apgar no quinto minuto menor que sete, insuficiência respiratória do recém-nascido e via de parto.

Os dados foram analisados de forma descritiva para cálculo de prevalência, com respectivos intervalos de confiança a 95%, tanto para variáveis demográficas, gestacionais e neonatais. Também foi realizada análise uni e multivariada entre a ocorrência de fatores de risco e desfechos gestacionais e neonatais. Para coleta dos dados foram utilizados formulários estruturados criados especialmente para este estudo. Os dados foram digitados em programa Excel, 6.0b, e tiveram sua consistência avaliada por dupla análise visual e estatística. O estudo

foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da FCM com dispensa do termo de consentimento pós-informado por se tratar de análise de prontuário (número 1131/2008).

## RESULTADOS

A idade das mulheres variou entre 15 e 45 anos, com média de idade de 29 anos. Das 409 pacientes o índice de massa corporal era em média de  $29\text{Kg/m}^2$ , com variação de peso 46,5 e 143,3 Kg. Trezentas e seis gestantes (74,8%) tinham duas ou mais gestações e 98,7% pelo menos um parto anterior e 262 casos não tinham tido cesárea anterior (64,1%). A idade gestacional em ocasião ao parto foi entre 38,5 semanas em média. (Tabela 1).

Das 409 gestantes com curva glicêmica normal e rastreamento positivo para diabetes mellitus, em 255 a via de parto foi cesárea (62,3%). Em relação ao peso fetal ao nascimento, em 79 (19,3%) eram grandes para idade gestacional e 35 (8,6%) eram macrossômicos. A taxa de prematuridade foi de 14,2%, 58 casos. Em 35 casos (8,6%) dos recém-nascidos tiveram o índice de Apgar no quinto minuto menor que sete. Em 26 casos encontraram polihidrânio (6,7%). A insuficiência respiratória do recém-nascido foi encontrada em 15 casos (3,7%). Em 12 (2,9%) e 9 (2,2%) dos casos foram observados hipoglicemia e hiperbilirrubinemia neonatal, respectivamente (Tabela 2).

Em uma análise da relação entre a ocorrência de fatores de risco e desfechos gestacionais e neonatais foi observado a ocorrência de recém-nascidos macrossômicos e grande para idade gestacional em mulheres com antecedentes de macrossomia em gestação anterior. A ocorrência de RN GIG também foi maior em gestantes com  $\text{IMC} \geq 25\text{Kg/m}^2$ , nestas mulheres também foi relacionado à maior prevalência de insuficiência respiratória aguda do RN. A glicemia de jejum  $\geq 90\text{ mg/dL}$  estava relacionado com maior alteração metabólica neonatal em relação a hiperbilirrubinemia (Tabela 3).

O antecedente de macrosomia fetal em gestações anteriores e  $IMC \geq 25$  materno esteve relacionado à ocorrência de recém-nascido grande para idade gestacional, em uma análise multivariada.

## DISCUSSÃO

A finalidade deste estudo foi verificar os resultados gestacionais e neonatais em mulheres com rastreamento positivo para diabetes e curva glicêmica normal. É importante salientar o elevado índice de cesárea 62% nesta população, acima das taxas do serviço sem separação de risco. Esta prevalência pode ser atribuída ao peso fetal estimado elevado ou a prevalência alta de mulheres obesas, IMC foi em média de  $29\text{Kg/m}^2$ , o que por si só já está associado a aumento da prevalência de cesárea<sup>16</sup>.

Possivelmente, este grupo de gestantes, pelo sobrepeso, mais do que pelo risco de diabetes gestacional, mereça especial atenção na assistência pré-natal. De fato, ao se fazer a análise dos fatores de risco individualmente e depois em conjunto por análise multivariada, observou-se que o antecedente de feto macrossômico e a obesidade foram os fatores que mais estiveram associados à ocorrência de recém-nascidos grandes para idade gestacional<sup>17</sup>.

Quanto ao peso do recém-nascido a prevalência de macrosomia foi de 8,6%, maior que a população geral de baixo risco onde este evento é de 5,6%, porém não foi maior que a prevalência de 9-30% nos filhos de mães diabéticas<sup>17,18</sup>. Quanto a RN grande para idade gestacional tivemos uma prevalência de 19,3%, taxa superior à da população geral, que é descrita como de 3 a 15%<sup>19</sup>.

De fato, o marcador GIG nos parece mais adequado para avaliar crescimento e desenvolvimento fetal entre gestantes com risco para crescimento acima da média. Na verdade, por avaliar a relação peso e idade gestacional, representa um indicador de

crescimento fetal controlado pela idade gestacional que é fator de extrema importância no determinismo do peso final<sup>20,21</sup>.

Em nossa casuística, a média de idade gestacional foi de 38 semanas, de modo geral, ocorreu duas semanas antes do que se espera para gestação normal, que são as 40 semanas. A prevalência de prematuros foi de 14%, porcentagem também superior a da população geral que é de 10%, e das populações de baixo risco gestacional 6,5%<sup>22</sup>. Estes dois fatores podem ter contribuído para o aumento de RN com peso acima do percentil 90. A média de peso dos 409 RN foi de 3.222g, e de 3.983g para os cerca de 20% dos RN GIG, dado este que merece especial destaque.

Vários estudos têm demonstrado forte associação entre sobrepeso e crescimento fetal aumentado ou macrossomia, e esta correlação é tanto maior quanto maior o índice de massa corpórea materna<sup>17</sup>. Assim, acreditarmos que mais do que buscar outras formas de diagnóstico ou modificar os pontos de corte das curvas glicêmicas, avaliarem este grupo em especial de forma padronizada e individualizada, traria melhores resultados.

Talvez este grupo de gestantes pudesse ter sido identificado pelo perfil glicêmico e assim classificado como portadores de hiperglicemia gestacional leve tal como Rudge identificou e classificou a mais de 20 anos (grupo IA de Rudge)<sup>23</sup> ou então cuidar destas gestantes como um grupo especial de risco sujeito a medidas de assistência pré-natal.

Outros estudos, com casuística muito maior não encontraram resultados muito diferentes destes. Os estudos internacionais com número maior de gestantes tiraram conclusões pouco diferentes das do presente estudo, a não ser pelas variáveis usadas que avaliou marcadores metabólicos como peptídeo-C de sangue de cordão e porcentagem de massa gorda do recém-nascido que podem avaliar melhor a hiperglicemia de melhor importância no manejo clínico<sup>13-15</sup>.

Concluindo, as gestantes obesas ou com sobrepeso, mesmo sem ter diabetes gestacional, podem apresentar RN grandes para idade gestacional e maior taxa de cesárea e merecem atenção especial no acompanhamento pré-natal. Mesmo considerando variáveis neonatais que sofrem múltiplas influências e não marcadores específicos para diabetes mellitus e distúrbios metabólicos, do ponto de vista de assistência para países em desenvolvimento esta estratégia nos pareceu muito oportuna.

## REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association (ADA). Clinical practice recommendations 2001: gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24(1 Suppl.): S77-9.
2. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(2 Suppl): B161-7.
3. Buchanan TA, Kjos SL, Xiang A, Watanabe R. What is Gestational Diabetes? *Diabetes Care* 2007; 30(2 Suppl.): S105 –11.
4. Hollander MH, Paarlberg MK, Huisjes AJM. Gestational Diabetes: A review of the Current Literature and Guidelines. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2007; 62(2): 125-36.
5. American Diabetes Association (ADA). Gestation diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23(11Supp): S77-9.
6. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl): S62-S69.

7. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: The impact of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1768-76.
8. Negrato CA, Montenegro Jr RM, Mattar R, Zajdenverg L, Francisco RPV, Pereira BG et al. Dysglycemias in pregnancy: from diagnosis to treatment. Brazilian consensus statement. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2010; 2(27): 1-14.
9. Kjos SF, Buchanan T. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 34: 1749-56.
10. LANGER O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Obstet Gynecol* 2000; 43(2): 283-97.
11. Kerche LTR, Abbade JF, Costa RAA, Rudge MVC, Calderon IMP. Fatores de risco para macrosomia fetal em gestações complicadas por Diabetes ou por hiperglicemia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27(10): 580-7.
12. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-82.
13. Metzger B, Lowe L, Dyer A, Trimble E, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO study). *N Engl J Med* 2008; 358: 1991-2002.
14. Hong J, Rumbold AR, Wilson KJ, Crowther CA. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC pregnancy and Childbirth* 2008; 8(31): 1471 - 2393.
15. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2009; 361(14): 1339-48.

16. Farah N, Maher N, Barry S, Kennelly M, Stuart B, Turner MJ. Maternal Morbid Obesity and Obstetric Outcomes. *Obes Facts* 2009; 2: 352 - 4.
17. Simmons D. Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2010; 1-12.
18. Pereira BG. Diabetes Mellitus. In: Bussâmara Neme, editor. *Obstetrícia Básica*. 3ª Ed. São Paulo: Sarvier; 2005.p.489-500.
19. Madi JM, Rombaldi RL, Oliveira Filho PF, Araújo BF, Zatti H, Madi SRC. Fatores maternos e perinatais relacionados à macrosomia fetal. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28(4): 232-7.
20. Ehrlich SF, Crites YM, Hedderson MM, et al. The risk of large for gestational age across increasing categories of pregnancy glycemic. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 24: x. ex-x.ex.
21. Esakoff TF; Cheng YW; Sparks TN; Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or great and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 642-72.
22. Ashton DM, Laurence HC, Adams NL, et al. Surgeon General's Conference on the prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 925-30.
23. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Maestá I, Souza LMS, Peraçoli JC. Perspectiva perinatal decorrente do rígido controle pré-natal em gestações complicadas pelo diabetes. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1995; 17(1): 26-32.

Tabela 1. Descrição das características epidemiológicas da amostra

| <b>Características</b> | <b>Média</b> | <b>DP</b> | <b>N</b> | <b>%</b> | <b>Mínimo - Máximo</b> |
|------------------------|--------------|-----------|----------|----------|------------------------|
| Idade                  | 29           | $\pm 6,7$ |          |          | 15 - 45                |
| Peso Materno           | 74           | $\pm 17$  |          |          | 46 -143                |
| IMC                    | 29           | $\pm 6,6$ |          |          |                        |
| Idade Gestacional      | 38s5d        | $\pm 2$   |          |          | 27 - 41                |
| Número de gestações    | 2 ou mais    | $\pm 1,7$ | 306      | 74,8     |                        |
| Paridade               | 1 ou mais    |           | 283      | 69,2     |                        |
| Cesárea Anterior       | Nenhuma      |           | 262      | 64,1     |                        |

DP- desvio padrão

N – número de casos

% - prevalência

IMC – índice de massa corporal

s – semanas

d – dias

$\pm$  - mais ou menos

Tabela 2. Distribuição dos desfechos neonatais desfavoráveis das 409 gestantes incluídas no estudo

| <b>Resultado perinatal</b> | <b>N</b> | <b>%</b> | <b>IC95 %</b> |
|----------------------------|----------|----------|---------------|
| Cesárea                    | 255      | 62,3     | 57,7 - 67,0   |
| RN GIG                     | 79       | 19,3     | 15,5 - 23,1   |
| Macrossomia                | 35       | 8,6      | 5,8 - 11,3    |
| Polihidrâmnio              | 26       | 6,4      | 4,0 - 8,7     |
| Hipoglicemia               | 12       | 2,9      | 1,3 - 4,6     |
| Hiperbilirrubinemia        | 9        | 2,2      | 0,8 - 3,6     |
| Insuficiência respiratória | 15       | 3,7      | 1,8 - 5,5     |
| Apgar < 7 no quinto minuto | 35       | 8,6      | 5,8 - 11,3    |
| Prematuridade              | 58       | 14,2     | 10,8 - 17,6   |

Tabela 3 – Distribuição dos riscos relativos e respectivos intervalos de confiança (95%) dos desfechos gestacionais e neonatais em relação à ocorrência de fatores de risco e glicemia de jejum maior ou igual a noventa em análise univariada

|                                   | Desfechos (N=409)                    |                                                 |                                    |                                    |                                        |                                       |
|-----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
|                                   | Macrossomia (35)<br>N - RR           | GIG (79)<br>N - RR                              | Polihidrânio (26)<br>N - RR        | Hipoglicemia (10)<br>N - RR        | SDR (15)<br>N - RR                     | Hiperbilirrubinemia<br>(9) N - RR     |
| Glicemia de Jejum $\geq$ 90<br>88 | 7 - 0,9 <sup>#</sup><br>(0,4-2,0)    | 18 - 1,1 <sup>#</sup><br>(0,7-1,7)              | 6 - 1,1 <sup>#</sup><br>(0,4-2,6)  | 5 - 0,1 <sup>#</sup><br>(0,8-8,0)  | 6 - 0,1 <sup>#</sup><br>(0,9-6,6)      | <b>5 - 4, 6*</b><br><b>(1,2-16,6)</b> |
| Idade $>$ 35<br>81                | 7 - 1 <sup>#</sup><br>(0,5-2,2)      | 17 - 1,1 <sup>#</sup><br>(0,7-1,8)              | 7 - 1,5 <sup>#</sup><br>(0,6-3,4)  | 3 - 1,3 <sup>#</sup><br>(0,4-4,9)  | 5 - 2 <sup>#</sup><br>(0,7-5,8)        | 4 - 3,2 <sup>#</sup><br>(0, 9-11,8)   |
| Antecedente DMG<br>13             | 1 - 0,9 <sup>#</sup><br>(0,1-6)      | 1 - 0,4 <sup>#</sup><br>(0,06-2,6)              | 1 - 1,2 <sup>#</sup><br>(0,9-8,3)  | 1 - 2,8 <sup>#</sup><br>(0,4-19,9) | 1 - 2,2 <sup>#</sup><br>(0,3-15,3)     | 0                                     |
| Antecedente macrossomia<br>30     | <b>7 - 3,2**</b><br><b>(1,5-6,6)</b> | <b>11 - 2<sup>##</sup></b><br><b>(1,2-3,4)</b>  | 3 - 1,6 <sup>#</sup><br>(0,5-5,2)  | 1 - 1,1 <sup>#</sup><br>(0,1-8,6)  | 1 - 0,9 <sup>#</sup><br>(0,1-6,6)      | 0                                     |
| Antecedente familiar<br>81        | 7 - 1 <sup>#</sup><br>(0,5-2,2)      | 21 - 1,5 <sup>#</sup><br>(0,9-2,3)              | 4 - 0,8 <sup>#</sup><br>(0,3-2,1)  | 2 - 0,8 <sup>#</sup><br>(0,2-3,3)  | 4 - 1,5 <sup>#</sup><br>(0,5-4,5)      | 4 - 3,2 <sup>#</sup><br>(0,9-11,8)    |
| HAC<br>94                         | 9 - 1,6 <sup>#</sup><br>(0, 6-3)     | 15 - 0,8 <sup>#</sup><br>(0,5-1,3)              | 6 - 1 <sup>#</sup><br>(0,4-2,4)    | 0                                  | 1-0,2 <sup>#</sup><br>(0,03-1,8)       | 3- 1,7 <sup>#</sup><br>(0,4-6,6)      |
| IMC $\geq$ 25<br>244              | 26 - 2 <sup>#</sup><br>(0,9-4)       | <b>58 - 1,9<sup>###</sup></b><br><b>(1,2-3)</b> | 18 - 1,5 <sup>#</sup><br>(0,7-3,4) | 3 - 0,2 <sup>#</sup><br>(0,07-0,9) | <b>4 - 0,3***</b><br><b>(0,09-0,8)</b> | 4 - 0,7 <sup>#</sup><br>(0,2-2,6)     |

N = número de casos; RR= risco relativo; IC95% = intervalo de confiança a 95% <sup>#</sup> $\chi^2$  ou Teste exato de Fisher- NS

HAC = hipertensão arterial crônica <sup>\*</sup>Teste exato de Fisher: p= 0,025 <sup>##</sup> $\chi^2$  : p=0,0125

IMC = Índice de massa corpórea <sup>###</sup> $\chi^2$  : p=0,006 <sup>\*\*</sup>Teste exato de Fisher p= 0,0088 <sup>\*\*\*</sup>Teste exato de Fisher p=0,015

## 4.2. Artigo 2

### **PROGNOSTIC VALUE OF A NORMAL ORAL GLUCOSE CHALLENGE TEST IN PREGNANT WOMEN SCREENED POSITIVE FOR GESTATIONAL DIABETES**

**Author:**

PATRICIA MORETTI REHDER, BELMIRO GONÇALVES PEREIRA, JOÃO LUIZ PINTO E SILVA.

School of Medical Sciences of Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil.

**Place:** The Women's Hospital Prof. Dr. José A. Pinotti of State University of Campinas (UNICAMP)

**Address correspondence:**

Patricia Moretti Rehder Obstetrícia - CAISM /UNICAMP

Rua Alexander Fleming, 101

Cidade Universitária "Zeferino Vaz" - Campinas – SP

GA: 13083-881

Telephone number: 55 -19- 3251-9232 or 55-19- 3251-9304

Fax number: 55-19- 3251-9304

E-mail: [pm.rehder@uol.com.br](mailto:pm.rehder@uol.com.br)

Conflict-of-interest: the author don't have any relevant conflict of interest.

## PROGNOSTIC VALUE OF A NORMAL ORAL GLUCOSE CHALLENGE TEST IN PREGNANT WOMEN SCREENED POSITIVE FOR GESTATIONAL DIABETES

### Structured Abstract

**Objective:** to evaluate the accuracy of the oral glucose challenge test (OGCT) in predicting adverse perinatal outcomes in women screened positive for diabetes mellitus and to estimate cut-off thresholds related to these outcomes. **Research Design and Methods:** validation of the OGCT among pregnant women attended in the Women's Hospital Prof. Dr. José A. Pinotti of State University of Campinas (UNICAMP), in the period of 2000 to 2009. The sample was constituted of 409 women who screened positive for gestational diabetes mellitus (GMD) through risk factors (at least one) or fasting plasma glucose levels 90 mg% or with an OGCT with only one value above the cut-off or all normal. Variables studied were: birth weight, gestational age at birth, weight adjustment for the gestational age, delivery route, Apgar score, neonatal respiratory distress syndrome, preterm birth, neonatal hypoglycemia, neonatal hyperbilirubinemia and hydramnios. Specificity and sensibility were calculated for each of the values of the OGCT as a diagnostic test and perinatal outcomes were the gold standard. **Results:** The most frequent risk factors were obesity, arterial hypertension and advanced maternal age. Cesarean rate, preterm birth and large for gestational age newborns were the most frequent perinatal outcomes. Fasting blood glucose of 87mg% was the most powerful predictor of adverse perinatal outcomes. **Conclusions:** OGCT with thresholds established by the American Diabetes Association is able

to detect adverse perinatal outcomes and therefore it is not advisable to change the cut-offs in our population.

**Key words:** Gestational Diabetes mellitus . Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus. Perinatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus. Prenatal Care.

**Running title:** The values used for diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus must be kept in our population.

## INTRODUCTION

There are many controversies surrounding diagnosis of gestational diabetes mellitus (GDM). The American Diabetes Association (ADA), since 1998, suggests the adoption of an oral glucose challenge test (OGCT) with 100 or 75 grams of dextrosol with well defined cut-offs for fasting (95mg%), 1 (180mg%), 2 (155mg%) and 3 (140mg%) hours glycemic levels post-overload (1). GDM is diagnosed when two or more values are above the established cut-offs. This recommendations is based on researches carried out by O'Sullivan and Mahan published in 1964 (2) and adapted by Carpenter and Coustan in 1982 (3) and has been maintained for the last ten years (4).

Recently, many trials have readdressed this issue and a revision is in discussion since 2007. The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) adopted some markers for screening and if one of them is present, an oral glucose challenge test is performed. According to the guidelines proposed by IADPSG, only one value above the cut-off in the 3-hour OGCT is enough to make diagnosis of GMD. If applied, this criteria will lead to a GMD diagnosis in 18-20% of the whole obstetric population (5).

A Diabetes Study Group in Brazil developed almost simultaneously with the IADPSG a consensus statement on diagnosis and treatment of diabetes in pregnancy. This consensus established the 2-hour OGCT with 75 grams of dextrosol as the standard diagnostic test, GDM is diagnosed when at least two values are above the cut-off points, which are the same proposed by the ADA (4-6).

The thresholds adopted by ADA for the 3-hours OGCT are useful for diagnostic purposes in populations similar to ours, with intermediate prevalence

of GDM when compared to other already tested populations, such as in Europe and United States. The results in these populations formed the basis for the current established cut-off thresholds (4).

Screening, however, is still made by the presence of risk factors and by measuring fasting blood glucose levels. If a woman has any of the risk factors or fasting glycemic equal or above 85mg% she is considered to have positive screening for GDM (6).

This study was performed to evaluate the prevalence of maternal and neonatal complications among women screened positive for GDM but who had a normal 3-hour OGCT. We also intend to assess the accuracy of the OGCT to predict adverse perinatal outcomes in this same population.

## **RESEARCH DESIGN AND METHODS**

A study was conducted to validate a diagnostic test (3-hour OGCT) among pregnant women screened positive for GDM but who had a normal 3-hour, 100 grams dextrosol OGCT, the Women's Hospital Prof Dr José A. Pinotti of the State University of Campinas (UNICAMP), from January 2000 to December 2009.

Sample size was estimated in 400 tests from 400 pregnant women, 409 patient's tests were studied, according to inclusion criteria (positive screening for diabetes mellitus because they had at least one risk factor or the fasting blood glucose level equal or above 90mg%). Maternal variables studied were: age, body mass index, weight and height, number of pregnancies, parity, previous cesarean delivery and gestational age at time of delivery. Perinatal outcomes analysed were: macrosomia (birth weight above 4,000g), large for gestational age newborns

(LGA – birth weight above the 90<sup>th</sup> percentile for gestational age at delivery), hydramnios (amniotic fluid index above the 90<sup>th</sup> percentile for gestational age), neonatal hypoglycemia (newborns with capillary glycemia lower than 40mg%), neonatal hyperbilirubinemia (bilirubin venous levels above 16mg%), fifth minute Apgar score below seven, newborn respiratory distress syndrome and cesarean rate.

A descriptive analysis was made at first, prevalence rates of maternal and perinatal variables with 95% confidence intervals were calculated. Receiver operating characteristic curves (ROC) were constructed for the oral glucose tolerance test as a diagnostic test, with perinatal variables established as gold standard. Statistic significance was considered if the area under the curve was different from 0,5 or 50%. The greatest estimated sensibility and specificity values were considered the best cutoff points for predicting adverse perinatal outcomes.

Data were stored and analysed in Excel software, version 6.0b (Microsoft Corporation), and had its consistency evaluated by double visual and statistical analysis. The ethics and research committees from our Medical School approved the study.

## **RESULTS**

In the period of January 2000 to December 2009, 2,565 patients performed OGCTs at the Clinical laboratory of our Institution, 152 were not completed because patients had nausea and vomiting during the exam. Of the remaining 2,413 patients, 1,188 (49%) were considered diagnostic of GDM, 803 had prenatal care finished or gave birth in another hospitals, 10 had been misinterpreted as normal

when in fact were not, and three pregnancies ended in stillbirths. All were excluded from the analysis, and our final sample was 409 patients.

Median maternal age 29 years, ranging from 15 to 45 years. Mean maternal weight was 74kg, ranging from 46.5 to 143.3kg, mean body mass index was 29. Median gestational age at birth was 38 to 39 weeks. Three hundred and six pregnant women (74.8%) had two or more previous pregnancies and 98.7% at least had one previous delivery, 64% of them have had previous cesarean birth.

The most frequent risk factors was obesity, represented by body mass index equal or higher than  $25\text{Kg/m}^2$ , present in 60% of the women. Another important risk factor were chronic hypertension (23%), followed by maternal age and family history of diabetes, both accounted for 20% each, 37% of the women had about only one risk factor, and about a third had two or more risk factors. Impaired fasting blood glucose was present in about 10-12% of pregnant women, but it was the only risk factor in less than 2%, 79 patients had no risk factors nor impaired fasting glucose, presenting only signs suggestive of overt diabetes, such as fetal macrosomia, excessive weight gain or hydramnios (Table 1).

There was a high prevalence of LGA infants (19.3% overall) and this outcome was present in one third of women with impaired fasting glucose and in about one fifth of those who had only one risk factor. Large for gestational age infants also occurred in about one quarter of those with two or more risk factors. The other outcomes did not correlate with the presence or absence of risk factors or serum glucose screening (Table 2).

The "ROC" curve was developed for fasting blood glucose. As seen in Table 4, sensitivity and specificity values that best represent the fasting blood

glucose curve corresponded to a value of 87mg% considering LGA, which was the most prevalent neonatal variable. However, the area under the curve does not establish this value as a criterion for change in the current cutoff points of the OGCT (Figure 1).

The remaining points of the OGCT (60', 120', 180') did not show values of the area under the "ROC" curve that were different than 50%, therefore, they do not discriminate or correlate with the proposed perinatal outcomes.

## **DISCUSSION**

In the population, risk factors more prevalent were obesity or overweight, maternal age over thirty five years old, chronic hypertension and excessive weight gain during pregnancy was the main clinical finding. These data are in agreement with published reports in medical literature over the years (7,8).

Impaired fasting blood glucose was not a relevant indication for the realization of the OGCT. These conceptions conflict with the literature established that highlights this as a fundamental parameter (9). In the meantime, when the blood glucose is associated with a risk factor, it becomes more important as an indication for OGCT (10,11). One must be aware that clinical signs during pregnancy such as maternal weight gain, fetal weight and increased amniotic fluid are strongly related to glucose intolerance and must indicate the need for OGCT. Given the population studied, this group represented 32.3%. This findings is supported in literature by the works such as Ferrara e Agarwal (12,13).

Regarding OGCT as diagnostic test compared to pregnancy outcomes, was observed that it has no cut-offs to forecast significant difference from those

already standardized, except for fasting blood glucose levels that would have a cut-off best set up on 87mg%.

One should stress that from the methodological point of view, the ROC curves has few useful values for its construction, which can make analysis somehow difficult. To make these ROC curves, cumulative numbers were used that focused on one extreme, generally the lower limits, and with this technique the cutoff is shifted to lower numbers.

Another limitation of the study was the fact that we used neonatal variables as gold standards, which are prone to be influenced by several other factors, and not the markers that has been used specifically for GDM and dysglycemia, such as C-peptide in cord blood and percentage of fat mass in the newborn (14). These markers have high specificity for GDM and metabolic disturbances and are to discriminate pregnant women with minimal metabolic changes (15). However; in terms of perinatal care in the developing countries, where resources are scarce, this strategy to emphasize clinical data seemed very timely and useful.

Naturally, in studies of larger samples as the HAPO study, it was possible to find different values than those obtained. In our study, we found a prevalence of large newborns in women with normal OGCT (according to ADA guidelines) and risk factors such as advanced maternal age, obesity and chronic hypertension, associated or not with impaired fasting blood glucose (4,11,16).

In summary, 3-hour OGCT, as recommended by the ADA (4) and adopted in Brazil, is adequate for the diagnosis of GDM in our population and there is no need to change the current established cut-offs.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Gestation Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 23 (Suppl. 1): S77-S79, 2000.
2. O' Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13: 278-285, 1964.
3. Carpenter MW & Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144: 768-773, 1982.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 33 (Suppl. 1): S62-S69, 2010.
5. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel (IADPSG). International Association of Diabetes and pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 33(3): 676-682, 2010.
6. Negrato CA, Jovanovic L, Rafacho A, Tambascia MA, Geloneze B, Dias A, Rudge MVC. Association between different levels of dysglycemia and metabolic syndrome in pregnancy. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 1(3): 1-6, 2010.
7. Melo ASO, Assunção PL, Gondim SSR, Carvalho DF, Amorim MMR, Benício MHA et al.. Estado nutricional materno, ganho de peso gestacional e peso ao nascer. *Rev Bras Epid* 10(2): 249-257, 2007.

8. Bloomgarden ZT. Gestational Diabetes Mellitus and Obesity. American Diabetes Association (ADA) Scientific Sessions Held 5-9 June 2009 in New Orleans, Louisiana.
9. Torloni MR, Betrán AP, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, Valente O. Pregnancy BMI and risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obesity reviews* 10: 194-203, 2008.
10. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force: Global Guideline on Pregnancy and Diabetes, Brussels, International Diabetes Federation 2009.
11. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33:676-682, 2010.
12. Ferrara A, Weiss NS, Hedderson MM, et al. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycemia and hyperbilirubinemia. *Diabetologia* 50: 298-306, 2007.
13. Agarwal MM, Dhatt GS, Othman Y, Gupta R. Gestational diabetes: fasting capillary glucose as a screening test in a multi-ethnic, high-risk population. *Diabetic Med* 26: 760-765, 2009.

14. Nesbitt GS, Smye M, Sheridan B et al. Integration of local and central laboratory functions in a worldwide multicentre study: experience from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Clin Trials 3: 397-407, 2006.
15. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl Med 361(14): 1339-48, 2009.
16. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO Study). N Engl J Med 358(19): 1991-2002, 2008.

## Tables

**Table 1** - Prevalence of risk factors and fasting blood glucose equal or above 90 mg% (N=409)

| Risk factor                         | N   | %    |
|-------------------------------------|-----|------|
| Fasting Glucose $\geq$ 90mg%        | 47  | 11,5 |
| Age $\geq$ 35 anos                  | 81  | 19,8 |
| Previous GDM                        | 13  | 3,2  |
| Family history of Diabetes Mellitus | 81  | 19,8 |
| Previous macrosomic newborn         | 30  | 7,3  |
| Body mass index $\geq$ 25           | 244 | 59,8 |
| Chronic hypertension                | 94  | 23,0 |
| Suggestive clinical signs           | 79  | 19,3 |

**Table 2** - Distribution of perinatal outcomes according to risk factors and fasting blood glucose

| Risk factors +<br>Fasting Glucose | Outcome    |          |            |              |          |                    |
|-----------------------------------|------------|----------|------------|--------------|----------|--------------------|
|                                   | Macrosomia | LGA      | hydramnios | Hypoglycemia | RDS      | Hyperbilirubinemia |
|                                   | N / %      | N / %    | N / %      | N / %        | N / %    | N / %              |
| 2 or more (132)                   | 16 / 12,1  | 34/ 25,7 | 11 / 8,3   | 2 / 1,5      | 3 / 2,2  | 3 / 2,2            |
| Only one (151)                    | 13 / 8,6   | 32/ 21,2 | 9 / 5,9    | 6 / 3,9      | 7 / 4,6  | 5 / 3,3            |
| Glycemia and others (41)          | 3 / 7,3    | 6 / 14,6 | 1 / 2,4    | 0 / 0        | 2 / 4,8  | 1 / 2,4            |
| Only glycemia (6)                 | 0 / 0      | 2 / 33,3 | 1 / 16,6   | 0 / 0        | 0 / 0    | 0 / 0              |
| None (79)                         | 3 / 3,7    | 5 / 6,3  | 4 / 5,0    | 4 / 5,0      | 3 / 3,7  | 0 / 0              |
| Total (409)                       | 35 / 8,5   | 79/ 19,3 | 26 / 6,3   | 12 / 2,9     | 15 / 3,6 | 9 / 2,2            |

LGA – large for gestational age

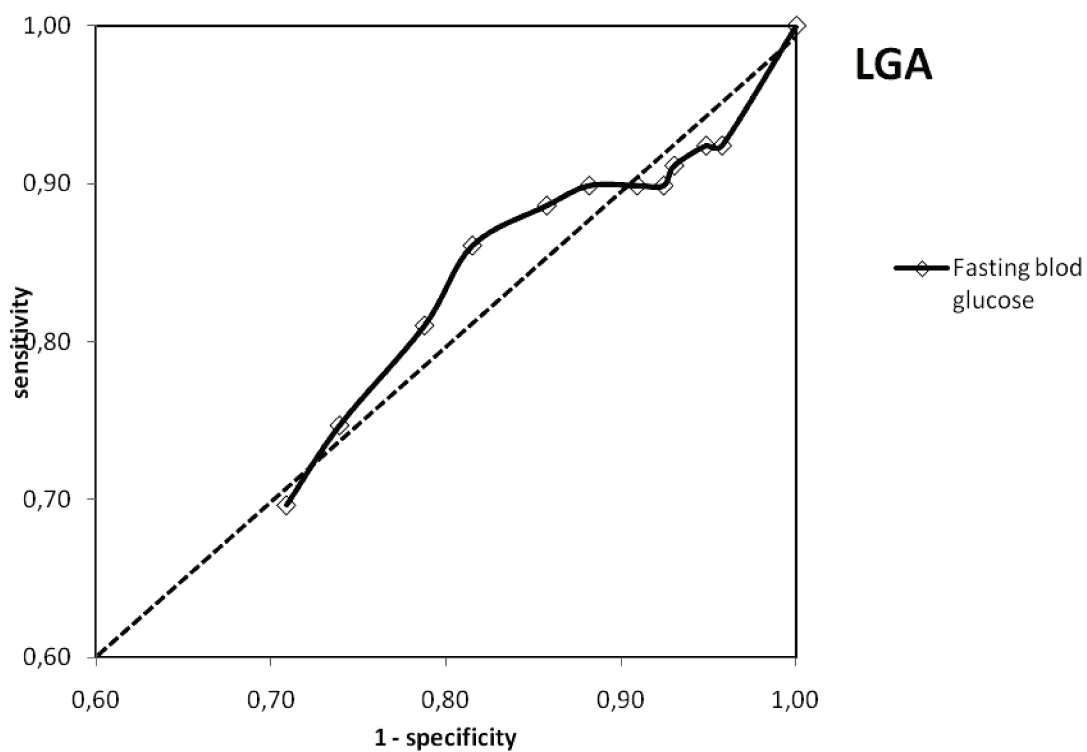
RDS – respiratory distress syndrome

**Table 3** - Sensitivity and specificity of OGCT in predicting large for gestational age newborns

| <b>Fasting Glucose</b> | <b>SEN IC95%</b>         | <b>ESP IC 95%</b>       |
|------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Until 84               | 69.6 (59.5-79.8)         | 29.1 (24.2-34.0)        |
| 85                     | 74.7 (65.1-84.3)         | 26.1 (21.3-30.8)        |
| 86                     | 81.0 (72.4-89.7)         | 21.2 (16.8-25.6)        |
| <b>87</b>              | <b>86.1 (78.4- 93.7)</b> | <b>18.5 (14.3-22.7)</b> |
| 88                     | 88.6 (81.6-95.6)         | 14.2 (10.5-18.0)        |
| 89                     | 89.9 (83.2-96.5)         | 11.8 (8.3-15.3)         |
| 90                     | 89.9 (83.2-96.5)         | 9.1 (6.0-12.2)          |
| 91                     | 89.9 (83.2-96.5)         | 7.6 (4.7-10.4)          |
| 92                     | 91.1 (84.9-97.4)         | 7.0 (4.2-9.7)           |
| 93                     | 92.4 (86.6-98.2)         | 5.2 (2.8-7.5)           |
| 94                     | 92.4 (86.6-98.2)         | 4.2 (2.1-6.4)           |
| 95 or more             | 100.0                    | 0.0                     |

CI 95% - Confidence Interval 95%

OGCT – Oral glucose challenge test



LGA – Large for gestational age  
 ROC – Receiver operator characteristic

**Figure 1** - “ROC” curve for the glycemic curve values  
 according to the most prevalent outcome (LGA)

## 5. Discussão

---

Os resultados deste trabalho mostraram que, entre os filhos de gestantes com rastreamento positivo para DMG, foram observados 8,6% de fetos com macrosomia e 19,3% de RN grande para idade gestacional, além de taxa de cesárea de 62,3%. Por outro lado, considerando que a prevalência de recém-nascidos grandes para idade gestacional foi relativamente alta, e considerando os pontos de corte da curva glicêmica normal, não se identificaram pontos em que se obteria algum benefício para sua redução, exceto, para a glicemia de jejum que, de forma isolada, poderia ampliar a possibilidade de se fazer o diagnóstico e prever tais RN e cujo valor seria de 87 mg/dL.

Podemos observar que a prevalência de RN macrossômico usando critério de peso sem referi-lo à idade gestacional está de acordo com as prevalências de tal ocorrência entre populações de baixo risco para esse evento, menor que 6% (20). Entretanto, se considerarmos como macrossômicos os RN com peso acima do percentil 90, segundo a curva da Lubchenco (45), a porcentagem sobe para quase 20%, o que está acima do esperado para populações de baixo risco.

De fato, o marcador GIG nos parece mais adequado para avaliar crescimento e desenvolvimento fetal entre gestantes com risco para crescimento acima da média. Na verdade, por avaliar a relação peso e idade gestacional, representa um indicador de crescimento fetal controlado pela idade gestacional que é fator de extrema importância no determinismo do peso final.

Em nossa população, a média de idade gestacional foi de 38 semanas e a prevalência de prematuros de 14%. Isso significa que, de modo geral, o parto ocorreu duas semanas antes do que se espera para gestação normal, que são as 40 semanas (21). A porcentagem de prematuros também esteve acima dos cerca de 10% das populações de baixo risco gestacional 6,5% (50). Esses dois fatores podem ter contribuído para o aumento de RN com peso acima do percentil 90. A média de peso que foi de 3.222 gramas para a população total, foi de 3.983 gramas para os cerca de 20% dos RN GIG, dado esse que merece especial destaque.

É importante salientar o elevado índice de cesárea (62%) nessa população, acima das taxas do serviço sem separação de risco. Na amostra selecionada, o IMC médio foi de 29 Kg/m<sup>2</sup>, o que a inclui em grupo especial de gestantes, as de sobrepeso ou obesidade, o que por si só já está associado a aumento da prevalência de cesárea (51). Possivelmente, esse grupo de gestantes, pelo sobrepeso, mais do que pelo risco de diabetes gestacional, mereça especial atenção na assistência pré-natal. De fato, ao se fazer a análise dos fatores de risco individualmente e depois em conjunto por análise multivariada, observou-se que o antecedente de feto macrossômico e a obesidade foram os fatores

que mais estiveram associados à ocorrência de recém-nascidos grandes para idade gestacional.

É possível que outras variáveis de desfecho gestacional pudessem dar respaldo para a redução dos pontos da curva adotada: porém, no manejo clínico, os marcadores neonatais que nos parecem mais importantes são o crescimento fetal e os distúrbios metabólicos.

Vários estudos têm demonstrado forte associação entre sobrepeso e crescimento fetal aumentado ou macrossomia, e essa correlação é tanto maior quanto maior o índice de massa corpórea (24,26). Assim acreditamos que, mais do que buscar outras formas de diagnóstico ou modificar os pontos de corte das curvas glicêmicas, avaliar esse grupo em especial de forma padronizada e individualizada, traria melhores resultados.

Os fatores de risco mais frequentes para realização da curva glicêmica foram obesidade, hipertensão e idade materna. Assim, é necessário que se observem com atenção esses marcadores, mesmo que a curva glicêmica não se mostre alterada. De fato, considerando os desfechos gestacionais tais como relação peso, idade gestacional, cesárea e prematuridade, só a glicemia de jejum abaixo de 90mg/dL e mais precisamente de 87 mg/dL, seria capaz de prever sua ocorrência, não havendo necessidade de redução dos pontos de corte em valores de sobrecarga.

Considerando o rastreamento para diabetes, este foi positivo pela presença de obesidade materna, antecedente de feto macrossômico, hipertensão arterial

crônica e também pela idade materna acima de 35 anos. Quando analisados em regressão múltipla, apenas a obesidade e o antecedente de feto macrossômico aparecem como importantes para os desfechos analisados.

De fato, ao se avaliarem fatores de risco para DMG, além dos resultados de curva glicêmica, deveriam preocupar-nos outras variáveis da evolução do pré-natal que poderiam ser controladas ou tratadas, com intenção de reduzir as prevalências do peso fetal acima do esperado para idade gestacional (GIG), cesáreas desnecessárias e prematuridade.

As curvas “ROC” não apresentaram valores inferiores àqueles já definidos como limites para diagnóstico, porque as áreas sob a curva sempre foram próximas a 50%, o que não discrimina nenhum valor.

Chama-se a atenção para esse grupo de gestantes, portadoras de fatores de risco para DMG e com curva normal, que talvez pudesse ser identificado pelo perfil glicêmico e assim classificado como portadores de hiperglicemia gestacional leve tal como Rudge identificou e classificou há mais de 20 anos (grupo IA de Rudge) (52), ou então cuidar dessas gestantes como um grupo especial de risco sujeito a medidas de assistência pré-natal.

O tamanho amostral, como limitador das conclusões, foi calculado com base em trabalhos de boa qualidade, e com a intenção de realizar exatamente o estudo que foi feito. Outros estudos, com casuística muito maior não encontraram resultados muito diferentes destes. O estudo HAPO (16), por exemplo, com cerca de 25.000 gestantes e o estudo da IADPSG (1) tiraram conclusões pouco

diferentes das do presente estudo, a não ser pelas variáveis usadas para avaliar o mau controle ou a disglycemia que foram de importância menor no manejo clínico.

Assim, e concluindo, as gestantes obesas ou com sobrepeso, mesmo sem ter diabetes gestacional, podem apresentar RN grandes para idade gestacional e maior taxa de cesárea e merecem atenção especial no acompanhamento pré-natal.

## 6. Conclusões

---

- A prevalência de RN grande para idade gestacional foi alta nas gestantes com rastreamento positivo e curva glicêmica normal segundo critérios da ADA.
- O ponto de corte da curva glicêmica gestacional relacionado a RN grande para idade gestacional foi de 87 mg/dL, para a glicemia de jejum.
- Os valores de corte da curva glicêmica gestacional relacionados a alterações metabólicas e respiratórias do neonato não diferiram dos valores já padronizados pela ADA.
- Os fatores de risco para DMG que melhor se relacionam com resultados neonatais e gestacionais adversos foram idade materna avançada, obesidade ou sobrepeso e hipertensão arterial crônica.
- A glicemia de jejum alterada de triagem isolada relacionou-se a 1,5% de resultados neonatais e gestacionais adversos.

## 7. Referências Bibliográficas

---

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel (IADPSG). Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33(3): 676-82.
2. O' Sullivan JB e Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964; 13: 278 - 85.
3. Carpenter MW e Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 144: 768 - 73.
4. Puavilai G, Chanpraser-Tyotin S, Sriphrapradaeng A. Expert Committee on the Diagnosis Mellitus (ECDCDM). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification *Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183 - 97.
5. American Diabetes Association (ADA). Gestation diabetes *mellitus*. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl1): S77 - S79.
6. American *Diabetes* Association (ADA) Gestational *diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S103 - S105.

7. American *Diabetes* Association (ADA). Diagnosis and classification of *Diabetes mellitus*. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl): S62-S69.
8. Puavilai G, Chanpraser-Tyotin S, Sriphrapradaeng A. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance : 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998. WHO Consultation: criteria, and 1985 WHO criteria. World Health Organization. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999; 44(1):21-6.
9. Bottalico JN. Recurrent Gestational Diabetes: Risk Factors, Diagnosis, Management, and Implications. *Seminars Perinatology*. 2007; 31: 176-84.
10. Hollander MH, Paarlberg MK, Huisjes AJM. Gestational Diabetes: A review of the Current Literature and Guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2007; 62(2): 125 – 136.
11. Phillips LS, Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, et al. Glucose challenge test screening for prediabetes and undiagnosed diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1796-807.
12. Ayach W, Costa RAA, Calderon IMPC, Rudge MVR. Comparison between 100g glucose tolerance test and two other screening tests for gestational diabetes: combined fasting glucose with risk factors and 50 g glucose tolerance test. *São Paulo Med J*. 2006; 124(1): 4-9.
13. Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM. Perspectives in Gestational *Diabetes mellitus*: A Review of screening, diagnosis, and treatment. *Clinical Diabetes* 2007; 25(2): 57 - 62.
14. Luca AKC De, Nakazawa BCA, Rudge MVC, Costa RAA, Calderon IMP. Influence of glycemic control on fetal lung maturity in gestations affected by diabetes or mild hyperglycemia. *Acta Obstet Gynecol*. 2009; 88: 1036-40.

15. Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(3): 480-6.
16. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al (HAPO Study Cooperative Research Group). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358(19): 1991 – 2002.
17. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361(14): 1339 - 48.
18. Hong J, Rumbold AR, Wilson KJ, Crowther CA. Borderline gestational *diabetes mellitus* and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008; 8(31): 1471- 2393.
19. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: The impact of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 1768-76.
20. Ayach W, Calderon IMP, Rudge MVC, Costa RAA. Macrossomia Fetal Hiperglicemia Materna e Complicações Perinatais. *Femina* 2004; 32(3):191-5.
21. Barbour LA e Friedman JE. ENDOTEXT – The most accessed source endocrinology for Medical Professionals. *Gestão de Diabetes na Gravidez*. Capítulo 36 – Índice/ EndoTxt org. Atualização 01 de dezembro de 2009.
22. Kerche LTR, Abbade JF, Costa RAA, Rudge MVC, Calderon IMP. Fatores de risco para macrossomia fetal em gestações complicadas por Diabetes ou por hiperglicemia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27(10): 580 – 7.

23. Calderon IRMP e Rudge MVC. Macrosomia fetal – um desafio obstétrico. Rev Bras Ginecol Obstet. 2006; 28(4): 211 -13.
24. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational *diabetes mellitus*. Am J Obstet Gynecol. 2009; 200: 642 - 72.
25. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, Mc Phee AJ, Jeffreis WS, Robinson JS. Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2005; 352(24): 2477-86.
26. Rouse DJ, Nuthalapaty FS. The impact of obesity on fertility and pregnancy. Uptodate 2008.
27. Torloni MR, Betrán AP, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, Valente O. Pregnancy BMI and risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. Obesity Reviews 2008, 10: 194 - 203.
28. Bloomgarden ZT. Gestational *Diabetes mellitus* and Obesity. American Diabetes Association (ADA) Scientific Sessions Held 2009 in New Orleans, Louisiana.
29. Simmons D. Diabetes and obesity in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2010; 1-12.
30. Castorino KN and Jovanovic L. Pregnancy and Diabetes Management: Advances and Controversies. Clinical Chemistry 2010; 57:2.
31. HAPO Study Cooperativer Research Group. Nesbitt GS, Smye M, Sheridan B, Lappin TR, Trimble ER. Integration of local and central laboratory functions in a worldwide multicentre study: Experience from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Clin Trials 2006; 3 (4): 397- 407.

32. Alberti KGMM e Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of *diabetes mellitus* and its complications, part 1: Diagnosis and classification of *diabetes mellitus*. Provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15 (7): 539 - 53.
33. Sacks DA. Etiology, Detection and Management of fetal macrosomia in pregnancies complicated by *diabetes mellitus*. Clin Obstet Gynecol 2007; 50(4): 980 - 89.
34. Riskin-Mashiah S, Yones G, Damti A, Auslender R. First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care 2009; 32(9): 1639 - 43.
35. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Forti AC et al. Gestational *Diabetes mellitus* Diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care 2001; 24: 1151 - 55.
36. Ferrara A, Weiss NS, Hedderson MM, Quesenberry CP Jr., Selby Ju, Ergas J et al. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. Diabetologia 2007; 50 (2): 298 - 306.
37. Tieu J, Middleton P, Mcphee AJ, Crowther CA. Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health. Review content assessed as up-to date. Cochrane Collaboration 2010.
38. Pettitt DJ, Jovanovic L. Low Birth weight as risk factor for gestational diabetes, diabetes, and impaired glucose tolerance during pregnancy. Diabetes Care 2007; 30: S147.

39. Ehrlich SF, Crites YM, Hedderson MM, et al. The risk of large for gestational age across increasing categories of pregnancy glycemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 240 (in press).
40. Yogev Y, Metzger BE, Hod Moshe. Establishing diagnosis of gestational diabetes *mellitus*: Impact of the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2009; 14: 94 - 100.
41. Rudge MVC, Calderon IMP. A responsabilidade do obstetra sobre o diagnóstico e o tratamento do *diabetes mellitus*. *Femina* 2006; 20(10): 571-74.
42. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB. Fasting Plasma Glucose Is a Useful Test for The Detection of Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21(8): 1246 - 49.
43. Schwartz ML, Ray WN; Lubarsky SL. The diagnosis and classification of gestational *diabetes mellitus*: Is it time to change our tune? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(6): 1560 - 71.
44. Spraycar M, editor. *Stedman's medical dictionary*. 26<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1995; 1052.
45. Lubchenko LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793 - 800.
46. Gabbe SG e cols. Management and outcome of pregnancy in diabetes mellitus, classes B to R. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 723.
47. Barret C. Management of infants PS diabetic mothers. In: Nuwayhid B; Brinkman III CR & Lieb SM. *Management of Diabetic Pregnancy*. Amsterdam: Elsevier 1987; 120.

48. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States National reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996; 87(2): 163 - 8.
49. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R.. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatric* 1978; 93 (1): 120-2.
50. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS/SINASC – Sistema de informações de nascidos vivos. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>. 2009.
51. Farah N, Maher N, Barry S, Kennelly M, Stuart B, Turner MJ. Maternal Morbid Obesity and Obstetric Outcomes. *Obes Facts* 2009; 2(6): 352- 4.
52. Rudge MVC, Calderon IMP, Ramos MD, Maestá I, Souza LMS, Peraçoli JC. Perspectiva perinatal decorrente do rígido controle pré-natal em gestações complicadas pelo diabetes. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1995; 17(1): 26-32.

## 8. Anexos

---

### 8.1. Anexo 1 – Protocolo de rastreamento e diagnóstico de diabetes *mellitus* gestacional do CAISM/UNICAMP

#### RASTREAMENTO E ASSISTÊNCIA À GESTANTE DIABÉTICA

##### 1. RASTREAMENTO

Pesquisar diabetes em todas as gestantes que ingressarem ao Serviço de obstetrícia (ambulatórios e unidades de internação).

Como proceder a investigação:

**1ª consulta ou contato com a paciente:** Identificação de fatores de risco + glicemia de jejum.

##### **Fatores de risco:**

São consideradas gestantes de risco aquelas portadoras de, pelo menos, um dos seguintes fatores:

- a) Antecedente familiar de diabetes (parente de 1º grau);
- b) Antecedente de diabetes em gestação anterior;

- c) Antecedente de feto macrossômico (RN acima do 90º percentil da curva da Lubchenko ou com peso superior a 4000g);
  - d) Antecedentes obstétricos insatisfatórios (fetos/RN malformados, mortes fetais tardias ou neonatais precoces por causas metabólicas, respiratórias ou indefinidas);
  - e) Glicosúria durante a gestação;
  - f) Obesidade ou ganho de peso excessivo na gestação atual: IMC>25;
  - g) Sintomas/sinais de diabetes.
- Glicemia de jejum: (rotina de assistência ao pré-natal)

Solicitar glicemia de jejum e repetir esse exame na consulta de 28 semanas.

***Rastreamento negativo:***

Ausência de fatores de risco e glicemia de jejum < 90 mg/dL em qualquer das avaliações.

***Rastreamento positivo:***

Um ou mais fatores de risco presentes e/ou glicemia de jejum  $\geq$  90 mg/dL em qualquer das avaliações.

Glicemias de jejum  $\geq$  126mg/dL em duas medidas são consideradas diabéticas.

## **1. DIAGNÓSTICO**

As gestantes portadoras de rastreamento positivo passam para a fase de diagnóstico já na 1ª consulta ao pré-natal.

Para as portadoras de rastreamento negativo ou com curva normal na 1ª consulta, a curva glicêmica gestacional deve ser solicitada entre 24-32 semanas.

A paciente que vomitar durante a realização da GTT, deverá ser submetida ao perfil glicêmico simplificado, com dieta geral de 2.200 calorias. Os valores para o perfil devem ser: jejum  $< 90\text{mg/dL}$  e para uma hora pós-prandial glicemia  $< 130\text{mg/dL}$ ).

Os valores de glicemia da curva glicêmica adotados, segundo a ADA, são para o jejum glicemia  $\leq 90\text{mg/dL}$ , 1 hora  $180\text{mg/dL}$ , 2 horas  $155\text{mg/dL}$  e 3 horas  $140\text{mg/dL}$ . Para essa curva, considera-se diagnóstico positivo se dois ou mais valores estiverem alterados (iguais ou superiores ao de referência).

Pacientes portadoras de glicemia de jejum  $\geq 126\text{mg/dL}$  ou curva glicêmica alterada ou perfil glicêmico alterado são consideradas diabéticas.

Após diagnóstico, essas gestantes serão conduzidas com as demais diabéticas.

## 8.2. Anexo 2 – Identificação das Gestantes

Número do estudo |\_\_|\_\_|\_\_|

Nome: \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Data do exame: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Rua: \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Tel: (\_\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

### 8.3. Anexo 3 – Ficha de Coleta de Dados

Número do estudo: |\_\_|\_\_|\_\_|

1. Data da Curva glicêmica \_\_/\_\_/\_\_

2. Valores da curva glicêmica:

Jejum:\_\_\_\_mg/dL 1 hora:\_\_\_\_mg/dL 2 horas:\_\_\_\_mg/dL 3 horas:\_\_\_\_mg/dL

3. Glicemia de jejum do início do pré-natal: \_\_\_\_\_mg/dL.

4. Fatores de risco:

|                                                    |            |            |
|----------------------------------------------------|------------|------------|
| A) Obesidade:                                      | 1  __  Sim | 0  __  Não |
| B) Idade materna aos extremos:                     | 1  __  Sim | 0  __  Não |
| C) Diabetes em gestação anterior:                  | 1  __  Sim | 0  __  Não |
| D) macrossômicos em gestação anterior:             | 1  __  Sim | 0  __  Não |
| E) História Familiar de <i>Diabetes mellitus</i> : | 1  __  Sim | 0  __  Não |
| F) Hipertensão arterial:                           | 1  __  Sim | 0  __  Não |

5. Macrossomia: 1 |\_\_| Sim 0 |\_\_| Não

6. Grande para idade gestacional: 1 |\_\_| Sim 0 |\_\_| Não

7. Peso ao nascimento: \_\_\_\_\_ g.

8. Idade gestacional na ocasião do parto: |\_\_|\_\_| semanas e |\_\_| dias.

9. Polihidrâmnio: 1 |\_\_| Sim 0 |\_\_| Não

10. Índice de Líquido amniótico: \_\_\_\_\_mm.

11. Idade em anos completos: |\_\_|\_\_|

12. Paridade: |\_\_|\_\_|

13. Parto Vaginal: |\_\_|\_\_|

14. Cesárea: ☐☐☐
15. Aborto: ☐☐☐
16. Natimorto: 1 ☐ Sim 0 ☐ Não
17. RN com menos de 2500 g: 1 ☐ Sim 0 ☐ Não
18. Hipertensão nesta gestação: 1 ☐ Sim 0 ☐ Não
19. Trabalho de parto prematuro: 1 ☐ Sim 0 ☐ Não
20. Via de parto: (A) Parto normal (B) Parto fórcepe (C) Parto cesárea
21. Índice de Apgar: 1 ☐ menor de 7 2 ☐ maior de 7 0 ☐ OF
22. Sofrimento fetal: 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 0 ☐ OF
23. Malformações fetais: 1 ☐ Presente 2 ☐ Ausente
24. Morte perinatal: 1 ☐ Sim 2 ☐ Não
25. Evolução neonatal: 1 ☐ Normal 2 ☐ Alterado
26. Hipoglicemia neonatal: 1 ☐ Sim 2 ☐ Não
27. Insuficiência respiratória neonatal: 1 ☐ Sim 2 ☐ Não
28. Hiperbilirrubinemia neonatal: 1 ☐ Sim 2 ☐ Não

## 8.4. Anexo 4 – Parecer do Comitê de ética em Pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

CEP, 16/12/08.  
(Grupo III)

**PARECER CEP:** Nº 1131/2008 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)  
**CAAE:** 0891.0.146.000-08

### I - IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO:** “AVALIAÇÃO DA CURVA GLICÊMICA GESTACIONAL PARA PREDIÇÃO DE MACROSSOMIA FETAL EM GESTANTES COM RASTREAMENTO POSITIVO PARA DIABETES”.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Patrícia Moretti Rehder

**INSTITUIÇÃO:** CAISM/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 12/12/2008

**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 16/12/09 (O formulário encontra-se no *site* acima)

### II - OBJETIVOS

Avaliar os valores da curva glicêmica gestacional que melhor identificam recém-nascidos macrosômicos ou grandes para idade gestacional e presença de polidrâmnio.

### III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo retrospectivo de validação de teste diagnóstico. O tamanho amostral serão avaliadas 400 curvas glicêmicas, de 2000 a 2008, com valores normais ou apenas um valor alterado, que tiveram partos no Centro de Atenção a Saúde da Mulher (CAISM/Unicamp). O padrão ouro do estudo será a macrossomia fetal ou o feto grande para idade gestacional. Resultados: Serão relacionados os valores da curva glicêmicas consideradas normais, com o peso neonatal e/ou presença de polidrâmnio. Será calculada a sensibilidade, especificidade para a construção de curvas que permitam identificar melhores pontos da curva glicêmica gestacional.

### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Trata-se de projeto de tese de doutorado. O projeto apresenta-se bem redigido, com metodologia adequada. Os critérios de inclusão, exclusão e descontinuação dos sujeitos estão definidos; bem como, o cálculo do tamanho amostral e a análise estatística. Os aspectos éticos estão discutidos e os autores solicitam a liberação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, uma vez que a coleta de dados será de prontuários clínicos. Os autores não preveem custos adicionais para a elaboração do estudo. Consideramos o projeto adequado a esse tipo de estudo.

## V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

## VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

## VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na XII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 16 de dezembro de 2008.

  
**Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

#### **8.5. Anexo 5 – Descrição das gestantes que evoluíram para óbito fetal, e foram excluídas da análise estatística**

Foram detectados três casos com óbito fetal, excluídos da análise mas descritos, pois representam desfecho muito grave:

**Caso 1:** 38 anos, tercigesta, com um parto e um aborto, hipertensa, obesa com evolução de pré-natal apresentando restrição de crescimento fetal, oligohidrânio e dopplerfluxometria alterada com ausência de diástole, curva glicêmica normal. Apresentou óbito fetal com 27 semanas de gestação. Neomorto com 410 gramas.

**Caso 2:** 32 anos, primigesta, obesa com história familiar de diabetes. Sem complicações aparentes na gestação, curva glicêmica com um valor alterado. Idade gestacional por ocasião do parto 38 semanas e peso 2755 gramas.

**Caso 3:** 24 anos, primigesta, obesa com história familiar de diabetes. Ganho de peso excessivo no pré-natal, com curva glicêmica normal. Óbito fetal com 37 semanas e peso de 3345 gramas.